

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1930

N° 18

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

PAR

Léon CHAILLOT

Né le 19 janvier 1894, à Coligny (Ain)

Vétérinaire Capitaine

Laboratoire Militaire de Recherches Vétérinaires

Les Antivirus et leur application
au traitement des affections à streptocoques
et à staphylocoques des animaux

JURY { *Président* : M. A. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. VALLÉE } Professeurs à l'École Nationale Vété-
 { M. PANISSET } rinaire d'Alfort.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1930

N° 18

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

PAR

Léon CHAILLOT

Né le 19 janvier 1894, à Coligny (Ain)

Vétérinaire Capitaine

Laboratoire Militaire de Recherches Vétérinaires

Les Antivirus et leur application
au traitement des affections à streptocoques
et à staphylocoques des animaux

JURY { *Président* : M. A. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. VALLÉE } Professeurs à l'École Nationale Vété-
 { M. PANISSET } rinaire d'Alfort.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

Directeur : M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques	BRESSOU.
Physiologie, Thérapeutique générale.	MAIGNON.
Physique & Chimie médicales, Toxicologie, Pharmacie	NICOLAS.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Clinique ; Zoologie	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, Clinique ; Sémiologie et Propédeutique, Jurisprudence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, Clinique ; Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, Clinique ; Médecine opératoire, Obstétrique	LESBOUYRIÈS.
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies microbiennes et Police sanitaire, Clinique	PANISSET.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique ; Autopsies	PETIT.
Zootéchnie et Economie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, Botanique et Hygiène ; Matière médicale	{ DECHAMBRE HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.	VERGE.



PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIÈS.

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
ET DE MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLÉE

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Inspecteur général des Services Sanitaires Vétérinaires
Directeur du Laboratoire National de Recherches
du Ministère de l'Agriculture

*A qui j'adresse l'hommage de
mes sentiments respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BESREDKA

Professeur à l'Institut Pasteur

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE VÉTÉRINAIRE-COMMANDANT URBAIN

Directeur du Laboratoire de Recherches Vétérinaires de l'Armée

*En témoignage de ma vive gra-
titude et de mon respectueux atta-
chement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

AVANT-PROPOS

La question de l'immunité et de son mécanisme intime constitue un des problèmes les plus complexes de la biologie, auquel de nombreux travaux ont déjà été consacrés.

Pasteur supposait que les microbes épuisent dans les organismes réfractaires les matériaux nutritifs qui leur sont indispensables. Par la suite, Chauveau formula la théorie de la rétention d'après laquelle, les microbes déverseraient dans l'économie des produits d'excrétion qui gêneraient leur développement ultérieur.

Il faut arriver à Metchnikoff qui, en 1893, en faisant intervenir la phagocytose, donna une base scientifique aux conceptions de l'immunité.

Peu de temps après, Buchner, Behring et Kitasato montraient le rôle important joué par les humeurs dans la défense de l'organisme contre l'infection.

Pendant de nombreuses années, les deux thèses restèrent en présence avec des partisans convaincus pour chacune d'elles. Puis il fut admis que l'immunité était la résultante de la coexistence des deux mécanismes, mécanisme phagocytaire, mécanisme

humoral, avec cependant une prépondérance de ce dernier.

Avec Besredka, l'étude de l'immunité s'orienta vers une phase nouvelle. Le rôle de la cellule devient primordial, mais c'est l'élément fixe du tissu qui intervient, le phagocyte n'agit plus que secondairement.

Cette doctrine, bien que reposant sur une expérimentation rigoureuse, reste encore discutée par certains auteurs. Dans cette étude, nous avons essayé de démontrer que les applications pratiques que l'on en a faites sont pleinement justifiées et qu'en particulier, les streptococcies et staphylococcies animales doivent tirer les mêmes bénéfices de cette nouvelle méthode que les streptococcies ou staphylococcies humaines.

Nous avons été guidé dans notre travail par M. le Vétérinaire commandant Urbain, Directeur du Laboratoire de Recherches vétérinaires de l'armée, qui nous a aidé de ses précieux conseils ; nous sommes heureux de lui apporter ici un témoignage de notre respectueuse sympathie et de notre profonde reconnaissance.

A M. le professeur Besredka qui a bien voulu nous accueillir dans son service à l'Institut Pasteur, nous adressons avec nos remerciements l'expression de notre vive gratitude.

Les Antivirus et leur application au traitement des affections à streptocoques et à staphylocoques des animaux

INTRODUCTION

Lorsqu'un antigène pénètre dans un organisme neuf, celui-ci réagit par le développement de propriétés humorales spéciales, que l'on a groupées sous le terme générique d'anticorps et auxquelles, suivant leurs manifestations, on a donné plus particulièrement les noms de lysines (cyto ou bactériolysines, agglutinines, précipitines, etc...)

Comme la plupart des vaccins antimicrobiens sont introduits dans l'organisme par la voie parentérale, sous la peau, dans la veine, ou dans les muscles, et qu'à la suite de ces vaccinations, on ne manque jamais de constater dans le sang la présence d'anticorps, on avait pensé, fort judicieusement d'ailleurs, que les anticorps pouvaient être considérés comme les tests de l'état d'immunité. On était convaincu que hors de ces derniers, il n'y avait point d'immunité possible, et pendant de longues années, on vécut sur l'idée que toute la thérapeutique des maladies infectieuses devait être ramenée à la préparation de sérums riches en anti-

corps. « La production d'anticorps, disait Bordet, « est le trait essentiel de l'immunité acquise. »

En fait, le problème est plus complexe, il n'y a pas entre les anticorps et l'immunité le rapport étroit et nécessaire que pendant longtemps on a cru y voir.

Nous savons en effet que, dans certaines affections comme la morve ou la tuberculose, les sujets qui s'acheminent vers une mort certaine, ont dans leur sang des anticorps en abondance ; que des lapins injectés avec du bacille du hog-choléra ont leur sérum riche en anticorps et ne sont nullement immunisés contre l'affection.

L'organisme peut donc être abondamment pourvu d'anticorps sans posséder l'immunité. Inversement, il est des cas d'immunité solide dans lesquels il est difficile et souvent impossible de découvrir une trace d'anticorps. L'individu qui a guéri du choléra, par exemple, possède très souvent un sérum pauvre en anticorps, ce qui ne l'empêche pas de résister à une nouvelle attaque de choléra ; il résiste même beaucoup mieux que le sujet immunisé artificiellement par injection sous-cutanée et dont le sérum possède des quantités d'anticorps.

Dans la fièvre typhoïde on observe le même phénomène, l'immunité artificielle obtenue par injection sous-cutanée, crée des anticorps en abondance, mais elle ne saurait être comparée à celle qui suit une atteinte véritable de la maladie, l'immunité consécutive persistant pendant des années alors que

toute trace d'anticorps a disparu du sang depuis longtemps.

De semblables observations ont été faites encore récemment par Lee Hazen (1927) au sujet de l'immunité qui suit l'administration de Ricine. Ce corps possède une affinité élective pour l'intestin, il possède également, quoique à un degré plus faible, une affinité pour la peau, cette dernière comparable à celle du streptocoque ou du staphylocoque. A cette double réceptivité correspond une double immunité locale : une cuti-immunité et une entéro-immunité, qui se manifestent sans qu'il soit possible de mettre en évidence la moindre trace d'anticorps.

Bordet lui-même renonce à mesurer le pouvoir immunisant d'un sérum par la présence d'un anticorps révélabile *in vitro*. Il faut rechercher, dit-il, « a quelle dose le sérum est capable de prévenir l'infection ou de l'enrayer », et il fait remarquer, « que l'on n'a pas réussi à établir de rapports très précis entre le processus curateur et l'apparition des anticorps déterminés ».

Dans une série de travaux faits avant-guerre, Besredka qui avait déjà montré la possibilité de créer l'état d'immunité en s'adressant à d'autres voies (voie buccale ou voie cutanée) que celles employées jusqu'alors, constata que le sérum d'animaux solidement immunisés par cette méthode ne renfermait pas d'anticorps ou en renfermait très peu et que par suite, l'immunité ne semblait pas indissolublement liée à la présence d'anticorps.

Ce défaut de parallélisme entre la quantité d'anticorps décelables dans un organisme et le degré d'immunité, est du reste assez fréquent : lorsqu'on épuise des sérums spécifiques en leur ajoutant des microbes correspondants et, qu'après 24 heures de contact, on centrifuge le mélange sérum-microbes, on constate que le liquide débarrassé des corps microbiens ne renferme plus aucune trace d'anticorps décelables, tout en ayant conservé le même pouvoir immunisant ; des observations de cet ordre furent relevées, en particulier, avec des sérums contre le choléra des poules et le rouget du porc.

De l'ensemble de ces faits, il résulte que la formule : immunité $\equiv$ anticorps, ne répond donc pas à la réalité. Il semble qu'il faille considérer les anticorps beaucoup plus comme les témoins d'un état infectieux que comme une garantie de l'immunité. On ne saurait expliquer autrement les raisons pour lesquelles ils font défaut dans des cas d'immunité solidement établis, alors qu'ils sont présents en dehors de toute manifestation d'immunité.

Ces conceptions ont conduit à envisager à côté de l'état d'immunité générale, des immunités locales ou tissulaires qui sont des manifestations de l'autonomie propre à certains groupes de cellules. Comme l'a écrit Besredka dans son étude sur l'immunité locale : chez les êtres hautement différenciés, dans le conflit entre le virus et l'organisme, en dehors des trois facteurs, virus, globules blancs et anticorps, en intervient un quatrième, la cellule récep.

tive. « Si ces cellules réceptives ne réagissent qu'à
« des germes dont elles sont avides, elles ne savent
« neutraliser que les virus pour lesquels elles éprou-
« vent une affinité élective ou spécifique. »

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

L'IMMUNITÉ LOCALE

Jusqu'à il y a quelques années, on ne connaissait, surtout du point de vue expérimental, que l'immunité locale conférée par l'abrine, qui est une toxalbumine extraite des baies du Jeckirity, et qui a la propriété de produire des ulcérations lorsqu'elle est appliquée sur les muqueuses ou sur la peau. Sur la conjonctive du lapin, elle provoque des lésions plus ou moins accentuées, guérissant spontanément, sans laisser de traces, lorsqu'elles ne sont pas très importantes.

Si l'on prend un lapin sur lequel on aura fait, dans ces conditions, une application d'abrine, et qu'une deuxième fois, on applique la même solution d'abrine sur la même conjonctive, on constate que cette dernière reste indemne. Le lapin paraît immunisé, mais cette immunité est purement locale ; car si l'on fait une application de cette solution d'abrine sur la peau, sur les muqueuses ou même sur la con-

jonctive de l'autre œil, on voit que l'animal réagit comme un lapin neuf ; seul l'œil qui avait été une première fois en contact avec l'abrine a acquis l'immunité.

Depuis, la notion d'immunité locale relative à certains virus doués d'un tropisme électif, a été mise en évidence par de nombreux auteurs et en particulier par ceux qui étudièrent l'herpès, la vaccine et les diverses ectodermoses (Levaditi, Harvier et Nicolau, Blanc et Caminopétros...etc...) Ils ont vu que la kératite expérimentale déterminée par ces virus, entraînait une immunité correspondante de la cornée infectée et que, pendant un certain temps, cette immunité restait purement locale, ne s'étendant ni à l'autre cornée, ni aux revêtements tégumentaires.

Nicolau et Levaditi (1923), ont démontré qu'inversement, l'immunité vaccinale obtenue chez le lapin par voie cutanée ou intraveineuse, n'intéresse pas la cornée.

La cornée jouit donc d'une indépendance spéciale évidente dans les phénomènes d'immunité.

Mais qui dit immunisation locale, ne dit pas forcément immunité locale ; on connaît maintenant des virus qui, lorsqu'ils sont appliqués localement, sont capables de conférer une immunité qui s'étend non seulement aux cellules intéressées, mais à tout l'organisme. C'est le cas, comme nous l'exposerons plus loin, de la cuti-immunisation contre le charbon, le streptocoque et le staphylocoque.

Que ce soit avec des germes vivants ou inanimés, l'action vaccinnante gagne de proche en proche et s'étend à tout le système réceptif. L'immunisation locale finit par créer une immunité générale ; et qu'il reste local ou qu'il devienne général, le processus s'établit en l'absence de toute formation d'anticorps et uniquement à l'intérieur des cellules.

Ces observations rapportées par Besredka, ont été confirmées par un certain nombre d'auteurs. Levaditi et Nicolau (1923), dans leur étude sur les ectodermoses neurotropes, ont constaté qu'il existe des virus filtrables qui possèdent une affinité marquée pour des tissus sur lesquels ils se fixent, quelle que soit d'ailleurs la voie d'introduction choisie. Ils ont montré que, bien que l'immunité, conférée par ces virus soit ordinairement très solide, le pouvoir virulicide des humeurs qui est très inconstant est toujours inférieur au pouvoir virulicide des tissus réceptifs et ils concluent :

« Le virus inoculé se généralise (par voie sanguine ou nerveuse) pour se fixer sur les organes
« de choix où il provoque souvent des lésions. Quand
« ces lésions guérissent, le tissu est immunisé.
« Ainsi l'immunité générale se décompose en autant
« d'immunités locales qu'il y a de tissus sensibles et
« paraît indépendante de l'action virulicide des humeurs ».

Cette opinion qui repose sur des faits expérimentaux bien établis, démontre que ni les phagocytes, ni les anticorps, ne suffisent à expliquer l'im-

munité et qu'il est nécessaire de faire intervenir le facteur tissulaire pour en rendre compte.

Dans un même ordre d'idée, Besredka a réussi à mettre en lumière le rôle que joue l'immunité locale dans différentes infections, et l'intérêt de la vaccination par des voies adaptées au tropisme des microbes en cause. Cet auteur qui a particulièrement étudié les germes des groupes typhiques, paratyphiques et dysentériques, a montré l'affinité évidente de ces microbes pour l'intestin, les possibilités d'infecter par eux les animaux de laboratoire, en employant la voie digestive et de les immuniser par la même voie, dans les mêmes conditions.

L'immunité obtenue ne s'accompagne pas de la présence d'anticorps et l'animal résiste à l'introduction d'un virus par n'importe quelle autre voie.

Au cours d'une autre série d'expériences, ce savant a vu de plus que l'on pouvait augmenter la résistance du poumon vis-à-vis de bacilles diphtériques ou de bacilles paratyphiques B, par simples inoculations intra-trachéales de germes tués.

Il se dégage de ces recherches le principe que l'immunité locale existe et qu'il est des cas d'immunité générale dans lesquels seul le facteur tissulaire joue un rôle prépondérant.

Etudiant différentes affections où l'appareil cutané paraît responsable de l'infection, Besredka a pu démontrer par ailleurs, que la peau était capable, dans certaines conditions, d'assurer la vaccination de l'organisme et en 1921, il faisait paraître un mémoire

sur le charbon qu'il intitulait : *Cuti-infection, cuti-vaccination, cuti-immunité* », lequel était un résumé des faits récemment observés. Ce travail servant de base à la doctrine des affinités tissulaires et de l'immunité locale, nous lui réserverons pour cette raison une place importante dans l'exposé qui va suivre.

Avant d'examiner ces théories qui s'éloignent de celles admises jusqu'alors par la plupart des pathologistes, qui n'accordaient qu'un rôle passif à la peau dans la défense de l'organisme et le ramenaient surtout, pour employer une définition expressive de Metchnikoff, à celui de « fourreau protecteur », nous rappellerons succinctement la structure du revêtement cutané et les principales fonctions qui concourent à produire l'immunité naturelle dans les conditions physiologiques.

*
* * *

La peau est divisée en deux parties bien distinctes : l'*épiderme* d'une part, qui est l'origine ectoblastique ; et le *derme* qui est d'origine mésoblastique, d'autre part.

L'épiderme est constitué par un *épithélium pavimenteux stratifié* dont la portion superficielle subit continuellement une transformation cornée. En s'exfoliant, les cellules épidermiques entraînent avec elles les microbes et déchets dont elles sont chargées et contribuent ainsi en même temps à la rénovation et à la purification du revêtement cutané.

Au-dessous de cette couche superficielle, se trouve le *stratum lucidum* composé d'éléments clairs et transparents, qui sont des cellules de transition. Puis on rencontre le *corps muqueux* ou *réseau de Malpighi*, avec ses assises successives de cellules protoplasmiques, dépourvues de membrane d'enveloppe, voisinant de place en place avec des éléments lymphoïdes ramifiés, dont pendant fort longtemps le rôle fut ignoré. Nous savons aujourd'hui que ce sont des éléments phagocytaires qui ont un pouvoir défensif important en cas d'infection cutanée.

Ensuite vient le *derme* formé par un réseau de fibres élastiques entrelacées avec des éléments conjonctifs. Le tout est parcouru par des cellules migratrices douées d'un pouvoir phagocytaire accusé et qui sont particulièrement nombreuses lorsque l'infection vient à se produire.

Le derme présente en outre sur sa surface des quantités de papilles et de multiples glandes sudoripares et sébacées.

* * *

À cette complexité de structure correspond une grande diversité de fonctions, dont beaucoup nous sont vraisemblablement encore inconnues.

Outre son rôle important de régulateur thermique, la peau perçoit les diverses impressions de tact, de chaleur ou de froid, de douleur etc... Elle respire, elle possède une sécrétion interne, et grâce à la

richesse du derme en fibres élastiques, elle est à même d'amortir les chocs.

A l'état normal, la peau se laisse pénétrer par les corps gazeux, mais il n'en est pas de même pour les liquides ; le *sébum* qui la protège établit une barrière infranchissable à l'eau. Cet obstacle peut cependant, dans certains cas, devenir perméable, lorsque par exemple on applique pendant un certain temps, des pansements humides sur une région ; ou lorsqu'on éraille même légèrement les tissus par des frictions, le rasage, ou des épilations ; les petites érosions produites favorisent ainsi l'absorption des liquides.

De plus, la peau intervient dans la défense de l'organisme. Cette opération est assurée d'une part, par les moyens mécaniques naturels dont elle dispose, qui relèvent de sa structure spéciale et surtout d'autre part, par le système phagocytaire de l'épiderme et du derme. Au début, l'infection reste localisée en un point, mais dès qu'une tendance à l'extension se manifeste ; aux phagocytes locaux qui ne suffisent plus à leur tâche, viennent s'adjoindre les phagocytes mobiles. On assiste alors à la lutte banale des cellules qui, au niveau de la peau, se présente avec les mêmes caractères que n'importe où dans l'organisme.

Les observations rapportées par Besredka, surtout en ce qui concerne la bactériodie charbonneuse, ont permis d'élargir cette conception, nous allons les rappeler.

CHAPITRE II

ROLE DE LA PEAU DANS L'INFECTION ET DANS L'IMMUNITÉ CHARBONNEUSES

Ce n'est que récemment que les travaux consacrés à la bactériémie charbonneuse ont fait intervenir le rôle de la peau dans l'infection.

Les voies d'inoculation du charbon dans l'organisme, admises jusqu'alors par les auteurs, étaient la voie cutanée, la voie pulmonaire et enfin la voie digestive ; mais nombre d'entre eux avaient reconnu que les diverses méthodes expérimentales d'introduction du germe chez l'animal ne déterminaient pas toutes aussi facilement l'infection. On savait d'autre part, que si les vaccins pastoriens permettaient aisément d'immuniser les grands animaux, il n'en était pas de même pour les animaux de laboratoire, pour les cobayes en particulier, auxquels il était presque impossible de conférer l'immunité.

La plupart des expérimentateurs renonçaient à vacciner le cobaye, en invoquant la trop grande réceptivité de cet animal à l'égard de la bactériémie charbonneuse.

C'est en 1920, que Besredka montra pour la pre-

mière fois que la sensibilité extrême de cet animal vis-à-vis de ce germe, n'est pas aussi générale qu'on l'avait cru jusqu'alors.

L'appareil cutané semble être le seul organe sensible à la maladie ; si on évite de le léser, on peut inoculer impunément jusqu'à mille doses mortelles dans les différents organes sans parvenir à tuer l'animal, mais aussi sans réussir à créer un état d'immunité. C'est que seule la peau étant l'organe réceptif, seule la peau est vaccinable.

L'expérience montre en effet, que si sur la peau préalablement rasée ou épilée du cobaye ou du lapin, on applique des cultures bactériennes de virulence croissante, ou que si l'on inocule ces dernières dans le derme des animaux, on parvient rapidement à provoquer une immunité anticharbonneuse des plus solides vis-à-vis d'une inoculation pratiquée par n'importe quelle voie. Or, le sérum des animaux ainsi immunisés, ne se montre doué d'aucun pouvoir préventif ; et la recherche des anticorps dans le sang reste négative, ou l'on en trouve si peu qu'il est difficile de leur faire jouer un rôle dans la production de cet état d'immunité.

La cuti-vaccination a donc eu pour effet paradoxal en apparence, de créer une immunité générale, un état réfractaire total de tous les tissus, auxquels les humeurs n'ont aucune part. Pour l'expliquer, Besredka démontra que cette immunité était due au concours de deux facteurs : immunité locale du tégument, indépendante de l'organisme, acquise par

la cuti-vaccination et état réfractaire des autres organes. « Une nouvelle notion s'impose donc en « ce qui concerne le mécanisme de l'infection et de « l'immunité, dit Besredka, c'est la notion de l'auto- « nomie des organes. Chaque fois que nous sommes « en présence d'un agent infectieux ou toxique, pre- « nons l'habitude de nous demander non seulement « si l'animal est sensible, mais encore s'il ne pos- « sède pas un organe particulièrement réceptif. « Demandons-nous de plus, si en immunisant élec- « tivement cet organe, on n'arriverait pas à obtenir « l'immunité, là où des procédés courants auraient « échoué. »

* * *

Depuis 1921, un certain nombre de travaux ont été consacrés à la vaccination par voie cutanée contre le charbon, et surtout à l'étude de la sensibilité des divers organes vis-à-vis de ce germe.

La possibilité de l'immunisation anticharbonneuse, par voie cutanée, est un fait universellement reconnu aujourd'hui. Brocq-Rousseu et Urbain (1923), étendant l'application de la méthode au cheval, ont pu obtenir rapidement chez cet animal, un état d'immunité d'autant plus solide qu'ils multipliaient les points d'injection. Ces auteurs ont remarqué que le sujet ainsi immunisé n'avait pas d'anticorps dans son sérum et que celui-ci était dénué de tout pouvoir protecteur.

Au Maroc, Velu (1927), fit des expériences qui

montrèrent qu'il est facile par une injection unique de vaccin par voie cutanée, de conférer au mouton, au bœuf et au cheval, une immunité anticharbonneuse aussi solide que par les autres procédés. Les vaccinations pratiquées sur une grande échelle, donnèrent des résultats en tous points satisfaisants.

Mais si la cuti-vaccination en tant que résultats, a été admise sans difficulté, il n'en est pas de même de la notion sur laquelle elle repose : l'immunité locale et la sensibilité élective de la peau vis-à-vis de la bactériémie.

En France, de nombreux auteurs ont confirmé les idées de Besredka ; Balteano, Aitoff, Plotz, Brocq-Rousseu, Urbain... etc..., qui ont montré que ni le péritoine, ni la plèvre, ni le tissu cellulaire sous-cutané, ni le système circulatoire, ni la conjonctive, ni le poumon, n'étaient réceptifs à l'infection.

Vallée (1923), observa qu'en inoculant des bactéries dans le derme de génisses, l'on peut déterminer la mort deux fois sur cinq, avec lésions rappelant la pustule maligne au point d'introduction ; alors que par inoculations de cultures ou de sang charbonneux sous la peau, on arrive rarement à provoquer de semblables accidents chez ces animaux.

Le rôle dévolu à la peau dans l'infection charbonneuse fut confirmé avec non moins d'évidence par les expériences très intéressantes faites sur des cobayes par Boquet (1924). Ce savant, au cours de tentatives d'infection charbonneuse du cobaye par la voie digestive, a constaté que la majorité des

animaux saignés par ponction cardiaque 2 à 20 heures après un repas infectant, sont morts de charbon avec un œdème au niveau du point de pénétration de l'aiguille. Le charbon ainsi observé est d'origine interne et se développe à la faveur de la blessure cutanée, car les cobayes infectés de la même façon, mais non saignés ne succombent que dans la proportion de un sur six.

Dans une autre série d'expériences, l'auteur constate que seuls les cobayes qui ont eu une prise de sang par la voie cardiaque, dans les 20 heures qui suivent la dernière ingestion, et ceux qui, ont eu la peau rasée, épilée ou contusionnée, meurent de charbon du 4^e au 6^{me} jour et il conclut :

« L'hypothèse de Pasteur sur l'origine digestive
« du charbon, et la notion nouvelle apportée par
« Besredka de l'extrême sensibilité de la peau lésée,
« à l'infection charbonneuse, trouvent dans ces faits
« leur confirmation. »

Boquet, dans un travail paru peu de temps après, apporta quelques restrictions à cette opinion. Il aurait obtenu l'infection charbonneuse par inoculation de cultures sous la muqueuse de la joue et sous la muqueuse conjonctivale. C'est à ce même résultat qu'auraient aussi abouti en particulier, Bachmann, Beltrami et Romat (1923) ; mais il semble que ces échecs soient dus uniquement à une cicatrisation insuffisante de la peau au moment de la libération du virus, et à une contamination par cette voie.

D'autres chercheurs, Combiesco (1923), Gratia (1923)... etc..., ayant observé des cas d'infection charbonneuse mortelle, sans qu'il se produise d'œdème au niveau du point d'inoculation, ont cru pouvoir conclure que la peau n'était pas le seul organe sensible à l'infection charbonneuse. Dans tous les cas rapportés, il s'agissait d'animaux inoculés avec des bacilles dit « très virulents », du sang charbonneux ou avec des bactériidies encapsulées. Pour Besredka, ces morts sans œdème local seraient dues moins à la bactériдие elle-même, qu'à ses produits de sécrétion. Ces dérivés solubles que l'auteur appelle toxines (1) se dirigeraient vers l'appareil cutané ; en faible quantité, ils satureraient l'affinité des cellules réceptives et créeraient de la sorte la cuti-immunité ; à doses massives, ils paralyseraient l'activité des cellules réceptives de la peau et les empêcheraient ainsi de faire acte de phagocytes. Dans ces conditions, les bactériidies qui suivent de près la toxine, se trouveraient en face de cellules sans résistance, et l'œdème local qui traduit la défense de l'appareil cutané ne se produirait point. « Tel est le mécanisme du charbon sans œdème, « cette conception cadre avec ce que nous savons « du rôle des phagocytes en général et avec l'idée « que nous nous faisons de la peau comme organe « réceptif par excellence vis-à-vis du charbon. »

1. Urbain et Rossi ont réussi à conférer l'immunité anticharbonneuse en injectant dans le derme d'animaux de laboratoire du liquide d'œdème stérile.

* * *

Si nous résumons les résultats de cette étude, nous voyons qu'elle mène aux deux conclusions suivantes :

1^o La réceptivité des animaux à l'infection charbonneuse est limitée principalement, sinon exclusivement, aux cellules de la peau ;

2^o L'immunité des animaux s'effectue grâce à la vaccination des cellules réceptives.

Cette immunité ne s'accompagne d'aucune production d'anticorps. Le charbon bactérien réalise donc parfaitement le type de l'affection à cuti-infection et à cuti-immunité.

CHAPITRE III

VACCINATION ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

Rapprochant les faits observés avec la bactériémie charbonneuse, des difficultés rencontrées chez les animaux de laboratoire pour les vacciner contre le staphylocoque ou le streptocoque, Besredka chercha s'il n'y avait pas pour ces germes, comme pour la bactériémie, une question de voie de pénétration et de cellules réceptives.

Bien que l'affinité de ces microbes pour la peau ne soit pas aussi exclusive que pour la bactériémie, leur prédilection marquée pour le revêtement cutané est incontestable. Dans de nombreux cas d'affections à streptocoques ou à staphylocoques, c'est l'infection de la peau qui pendant la phase initiale constitue toute la maladie. Tantôt c'est un anthrax de la nuque, tantôt un furoncle de la face ou une angine banale qui marquent le début d'une septicémie, d'une endocardite infectieuse, ou d'une ostéomyélite. « Quelle que soit la variété clinique sous laquelle se présente une staphylococcie, depuis l'herpès labial banal, jusqu'à l'endocardite ulcéreuse, on ne manque pas de découvrir dans beaucoup de cas une cuti-infection primaire »,

Au lieu de faire des injections sous-cutanées ou intraveineuses, comme le veut la pratique courante; au lieu de chercher à produire des anticorps, il semblait indiqué d'intéresser avant tout l'organe réceptif, la peau.

* * *

Le staphylocoque dont se servit Besredka était particulièrement virulent pour le cobaye, il suffisait d'injecter sous la peau du ventre de cet animal, 1 cc. de culture de 24 heures en bouillon, pour voir apparaître au bout de 24-48 heures au niveau du point d'inoculation, un œdème s'étendant progressivement dans les jours suivants, pour envahir une surface étendue de l'abdomen.

Par la suite, le tissu œdématié se durcissait, prenait une teinte noirâtre et s'éliminait sous forme d'une large escarre qui laissait à nu du tissu saignant, très long à cicatriser. Si la dose injectée atteignait 1 cc. 5 ou 2 cc., le cobaye mourait de septicémie en 3 à 10 jours.

Avant de pratiquer de telles injections, si l'on introduisait sous la peau ou dans l'épaisseur de la peau des animaux, des cultures entières chauffées (60°-1 heure) de staphylocoques, ou si l'on appliquait ces mêmes cultures sous forme de pansements sur la peau du ventre préalablement rasée ou épilée, les résultats étaient tout différents.

Dans presque tous les cas, l'animal se montrait

immunisé, mieux par l'injection intra-dermique que par l'injection sous-cutanée, mieux encore par l'application du pansement protecteur, et cette immunité pouvait être observée dès la 24^e heure. Si l'on considère que l'immunité s'établissait à la suite d'un simple pansement, dans les 24 heures qui suivent l'application, il est difficile dans ce cas de faire intervenir des anticorps, la recherche directe de ceux-ci dans le sérum des animaux ainsi vaccinés, reste d'ailleurs toujours négative.

L'analogie entre l'immunité anticharbonneuse et l'immunité antistaphylococcique s'impose : « Dans les deux cas, c'est la cuti-vaccination qui confère le maximum d'immunité ; dans les deux cas, l'immunité a pour siège principal sinon unique la peau, dans les deux cas, l'immunisation s'effectue indépendamment de la production d'anticorps. »

Les compresses imbibées de culture agissant à la manière d'un vaccin, Besredka pensa que ce n'étaient pas les microbes eux-mêmes qui intervenaient, mais plutôt leurs produits solubles ou des substances dérivant des corps microbiens.

En effet, ce savant, remplaçant les cultures entières par des cultures de 8 à 10 jours filtrées sur bougie, constata que le liquide obtenu était doué d'un pouvoir vaccinant spécifique très accusé, mais dont les effets produits étaient très différents suivant la voie d'introduction.

Injectées à titre préventif dans le péritoine du cobaye, les cultures filtrées sont incapables d'em-

pêcher l'escarre cutanée de se former à la suite d'injections de cultures virulentes. Sous la peau, elles exercent un certain pouvoir vaccinant, mais moins net que si l'injection est faite directement dans la peau. Dans ce dernier cas, la lésion se réduit au maximum, à une simple érosion superficielle.

En multipliant les points d'inoculation du vaccin, ce qui se trouve réalisé dans l'application de compresses sur toute la surface abdominale, l'effet de cette cuti-vaccination en nappe est plus caractéristique encore qu'après une simple injection intracutanée. Au lieu de se cantonner uniquement à la portion de peau intéressée, tout en conservant ses mêmes caractères, l'immunité s'étend à tout le reste du revêtement cutané.

Bien qu'issus de cultures virulentes, ces filtrats sont dénués de toute toxicité, et s'ils sontensemencés avec des microbes variés, on obtient des cultures aussi florissantes que dans du bouillon ordinaire, seuls les staphylocoques réensemencés n'y poussent pas ou y poussent très mal.

Il a été possible *in vivo* de mettre en évidence, dans une certaine mesure, l'action inhibitrice de ces liquides. Si l'on injecte simultanément sous la peau du cobaye, 2 cc. d'une de ces vieilles cultures filtrées et 1 cc. d'une culture en bouillon de 24 heures de staphylocoques, les lésions aux points d'inoculation sont sensiblement moins étendues que lorsque le microbe est injecté isolément ou associé à du bouillon ordinaire.

Les cultures filtrées de staphylocoques renferment donc une substance qui, *in vivo* et *in vitro*, peut paralyser l'activité de ces germes.

Cette substance ou cette propriété que Besredka appela *antivirus*, est thermostable ; on peut chauffer la culture filtrée pendant 30' à 100° ou 20' à 120° sans lui faire perdre aucune de ses qualités. Elle est spécifique, son action ne s'exerce que sur les staphylocoques, la culture filtrée d'un autre germe est incapable de produire de semblables effets. Tout comme le staphylocoque dont elle dérive, elle possède une affinité élective pour la peau, son action *in vivo* ne se manifeste que lorsqu'elle est mise en contact intime avec les cellules réceptives qu'elle imprègne, et ces cellules mises en présence du virus correspondant ne manifestent plus aucune réaction.

D'après Besredka, « il semble qu'il existe à l'intérieur du staphylocoque, à côté d'un virus qui est sensible à la chaleur, qui est adhérent au corps du microbe, et qui est responsable des lésions cutanées graves et occasionnellement de la mort, une autre substance atoxique, insensible à la chaleur, qui se détache facilement du corps du microbe et agit à la façon d'antagoniste... Issus du staphylocoque, virus et antivirus sont strictement spécifiques, tous deux possèdent une affinité élective pour l'appareil cutané ».

Les antivirus n'ont d'ailleurs pas de pouvoir bactéricide au sens propre du terme. Quand on ensemence dans un antivirus les microbes mêmes qui

ont servi à sa préparation, on voit que ceux-ci restent vivants pendant très longtemps. Goussartchik observa que des streptocoques qui avaient séjourné dans l'antivirus pendant six mois, avaient conservé toutes leurs propriétés biochimiques, de même que des vibrions cholériques restés pendant deux mois dans l'antivirus correspondant se montrèrent aussi virulents qu'avant l'expérience.

L'antivirus n'agit que comme « antagoniste du virus » en s'opposant à la pullulation des germes dans le milieu infecté et en renforçant la résistance des cellules avoisinantes. Ces cellules perdant ainsi toute réceptivité à l'égard du virus, celui-ci devient pour elles un simple saprophyte qui sera phagocyté par les globules blancs, seuls capables de réaliser la stérilisation du foyer infecté.

Il est difficile de préciser la nature des cellules au sein desquelles s'opère cette cuti-vaccination, il paraît judicieux de penser cependant que ce soit dans les cellules fixes réceptives de la couche réticulo-endothéliale qui font office de phagocytes locaux de la peau ; les globules blancs mobiles n'intervenant qu'en second lieu. Ce sont les cellules fixes en contact avec le virus, qui en s'accoutumant, perdent toute sensibilité à son égard, et acquièrent l'immunité. Ainsi insensibilisées, les cellules réceptives ne réagissent plus lorsqu'elles sont en présence d'une nouvelle infection ; aucune substance toxique n'étant alors mise en liberté, les

leucocytes peuvent intervenir librement et faire subir aux germes nouvellement arrivés, le sort réservé à tout corps étranger qui pénètre dans l'organisme.

L'immunité conférée par la vaccinothérapie relève du même mécanisme ; ce sont les cellules réceptives saines situées au voisinage des cellules infectées qui s'immunisent au moyen des antiviruses.

« Ces derniers, qu'ils soient libérés lors de la dislocation des microbes *in vivo*, ou qu'ils proviennent des cultures filtrées, exercent leur action dans les deux sens ; ils empêchent la pullulation des germes, mais surtout en insensibilisant les cellules réceptives saines, ils rendent celles-ci invulnérables au virus. »

Des résultats comparables à ceux relevés par Besredka chez le cobaye furent observés par Urbain chez le lapin.

Cet auteur qui utilisait une souche de staphylocoques très virulente pour cet animal, constata qu'en appliquant des filtrats de culture, sous forme de pansement, sur la peau rasée, l'on vaccine le lapin contre la lésion cutanée provoquée par le staphylocoque et que des lapins traités par un pansement non spécifique, se comportent vis-à-vis de ce germe comme les lapins témoins non préparés. La cuti-vaccination ainsi pratiquée protège dans la moitié des cas contre une injection intraveineuse de culture de staphylocoques mortelle pour les témoins et

donne aux autres sujets une survie de plusieurs jours sur ces mêmes témoins.

L'immunité générale ainsi conférée se manifeste dès la 24^e heure et elle est indépendante de l'intervention d'anticorps.

En utilisant d'autres voies que la voie cutanée, voie veineuse, voie péritonéale ou digestive, il est impossible de vacciner le lapin contre le staphylocoque.

CHAPITRE IV

VACCINATION ANTISTREPTOCOCCIQUE

On sait que le streptocoque fait souvent preuve d'une véritable affinité pour le revêtement cutané et qu'il joue un rôle important dans nombre d'affections épidermiques. Mais quel que ce soit le lieu où ce germe se développe, il paraît à peu près incapable de créer un état d'immunité.

Nombreuses pourtant furent les tentatives de vaccination, soit à l'aide de cultures vivantes, soit à l'aide de cultures stérilisées par la chaleur ou la filtration (Behring, Lingelsheim, Mironoff); mais les résultats obtenus furent toujours inconstants. Courmont et Rodet, 1891, constatent que les cultures stérilisées sensibilisent l'animal au lieu de le vacciner. Pour Marmorek (1895) les meilleures vaccinations s'obtiennent avec des cultures atténuées par vieillissement, puis de plus en plus virulentes; mais ce savant fait remarquer que l'immunité obtenue est toujours relative et qu'elle ne saurait protéger l'animal contre une souche de virulence supérieure à la souche utilisée. D'autres auteurs, Honoré Van de Velde, 1896, en particulier, ont confirmé ces observations. De tous ces procédés, aucun n'a pu recevoir

une application pratique, ils sont restés du domaine du laboratoire.

C'est pourquoi, Brocq-Rousseu, Forgeot et Urbain, (1923) ont cherché à appliquer au cobaye une nouvelle technique de vaccination contre le streptocoque. Ces auteurs, à l'aide d'une souche de streptocoques d'origine équine, dont la virulence était accusée pour le cobaye, ont essayé de vacciner cet animal par diverses voies. Ils ont réussi à obtenir l'immunisation en injectant sous la peau, une dose de germes virulents voisine de la dose mortelle. Les cultures atténuées (60°-15') injectées par la même voie n'ont donné aucun résultat ; par contre, en employant la voie intradermique elles permettaient de sauver trois cobayes sur cinq, et si au lieu de faire les injections intra-cutanées en un seul point, celles-ci étaient réparties sur une grande étendue, « en nappe », ces auteurs sauvaient de la mort sept cobayes sur huit.

Cette expérience montre donc que chez le cobaye, l'immunisation antistreptococcique peut être obtenue facilement par la peau, et que dans la majorité des cas, des streptocoques même tués peuvent être utilisés pour cette vaccination.

Les bons effets obtenus avec les pansements antistaphylococciques incitèrent Besredka à utiliser ce procédé dans la vaccination contre le streptocoque.

En collaboration avec Urbain, ce savant constata que le streptocoque cultivé en milieu liquide, bouil-

lon sérum ou bouillon simple, laisse diffuser une substance spécifique, ayant tous les caractères propres à l'antivirus staphylococcique. La souche dont se sont servis ces auteurs, injectée sous la peau du cobaye, à la dose de 1 cc. de culture de 24 heures, provoquait une lésion cutanée caractéristique ; à la dose de 2 cc., elle tuait le cobaye de 400 grammes en moins de 24 heures.

Pour préparer les pansements, il était procédé comme avec le staphylocoque. Le filtrat employé était une culture en bouillon sérum, filtrée au bout de huit à dix jours d'étuve, puis réensemencée et filtrée une deuxième fois au bout d'un temps égal. C'est ce liquide, dans lequel le streptocoque ne se développait plus, qui était appliqué en pansement sur la peau, pendant 24 heures. Les résultats furent particulièrement édifiants, en voici quelques-uns qui fixeront les idées.

1^o Trois cobayes ainsi préparés résistèrent à une inoculation d'épreuve mortelle pour trois cobayes témoins neufs et deux cobayes pansés au bouillon sérum seul ; les inoculations ayant été pratiquées deux jours après l'enlèvement des pansements.

2^o Dans une autre expérience identique à la précédente, il fut procédé à l'inoculation d'épreuve 24 heures après l'application des pansements. Seuls survivèrent les animaux pansés avec les cultures filtrées.

3^o Le même filtrat injecté sous la peau à la dose de 2 cc. et mélangé à une dose mortelle, soit 2 cc. 5

de culture, préserva un cobaye sur trois et retarda la mort des deux autres, pour l'un de soixante heures, pour l'autre de quatre jours, alors que deux témoins succombèrent dans les 24 heures.

4° Dans le péritoine, ce filtrat n'exerça aucune action protectrice, qu'il fut injecté seul, vingt-quatre heures avant l'inoculation de la culture ou mélangé à de faibles doses de culture.

D'après ces observations, on voit d'une part, que la substance spécifique élaborée dans des vieilles cultures, possède une affinité élective pour l'appareil cutané et que si son action est évidente lorsqu'elle est injectée sous la peau ou dans la peau, elle est par contre nulle lorsqu'on emploie une autre voie. L'action est au maximum lorsqu'on applique le filtrat sur la peau sous forme de pansement.

D'autre part, la rapidité avec laquelle se produit cette immunisation exclut le concours des anticorps. Les faits observés avec le streptocoque au point de vue de la vaccination sont donc absolument superposables à ceux que nous avons rapportés au sujet du staphylocoque et de son antivirüs.

Les cultures filtrées de streptocoques renferment un antivirüs spécifique ayant les mêmes affinités que la culture elle-même et dont l'action n'est efficace qu'en injection dans la peau ou en application sur la peau. Appliquées à l'aide de compresses imbibées, elles confèrent aux animaux : cobayes ou lapins, une immunité solide contre l'infection locale, et, lorsque

la zone d'application est étendue, elles sont à même de préserver les sujets contre une injection mortelle du virus.

Par la suite, Brocq-Rousseu, Urbain et Barotte (1925), obtinrent des résultats analogues avec le streptocoque gourmeux.

CHAPITRE V

MÉCANISME ET GENESE DE L'IMMUNISATION LOCALE CUTANÉE

Que l'immunité soit consécutive à l'atteinte d'une maladie spontanée ou expérimentale, ou qu'elle soit conférée au moyen d'un vaccin, le processus de l'immunisation est sensiblement le même dans les deux cas. Il est sous la dépendance de deux facteurs : d'une part, les phagocytes fixes ou cellules réceptives de la peau, qui n'entrent en réaction qu'avec des virus bien déterminés, d'autre part, les globules blancs du sang « phagocytes mobiles qui se « jettent indistinctement sur tout corps étranger « animé ou non » qui pénètre dans l'organisme. Les cellules réceptives de la peau, grâce à la substance libérée par les bacilles, commandent aux mouvements chimiotactiques auxquels obéissent les globules blancs, qui suivant le cas, affluent vers la région infectée, ou s'en éloignent.

C'est par accoutumance au virus des cellules réceptives de la peau, que l'on peut supposer que se produit la vaccination, et c'est en s'adressant uniquement à ces cellules réceptives que Besredka a pu réaliser des états d'immunité inconnus jusqu'alors.

Cette propriété attribuée aux cellules de s'habituer aux virus n'a rien qui doive surprendre. Il est de nombreux exemples d'adaptation d'êtres vivants à des conditions d'existence inaccoutumée ; on sait que des bactéries, des infusoires, arrivent à s'adapter à des concentrations de sublimé mortelles pour des individus neufs, que des levures peuvent vivre facilement au contact des fluorures. On connaît l'accoutumance de certains microbes aux antiseptiques, à la quinine, aux couleurs, etc... De la même manière, un plasmode peut arriver à acquérir une véritable immunité vis-à-vis de substances toxiques. Chez les êtres supérieurs on trouve des cas de semblable accoutumance, par exemple nous savons que des globules rouges de lapin peuvent s'immuniser contre le sérum d'anguille. Ce qui est vrai pour les globules rouges est vraisemblablement applicable aux autres cellules de l'organisme, et il est probable que ce sont ces phénomènes qui permettent aux cellules de s'adapter à des milieux impropres à leur existence dans les conditions ordinaires.

Au cours d'une maladie aboutissant à l'immunité, les cellules réceptives s'accoutument progressivement aux microbes et à leurs dérivés au contact desquels elles sont en permanence. La sensibilité des cellules s'émousse, et elles deviennent insensibles devant une nouvelle infection ; les globules blancs dont les fonctions ne sont plus entravées par des actions chimiotactiques négatives, peuvent alors librement jouer leur rôle d'agents phagocytaires.

Besredka incline à croire que l'organisme est composé de groupes de cellules réceptives douées d'une hypersensibilité atavique à l'égard de certains microbes, hypersensibilité qui se serait transmise de génération à génération.

En pratiquant la vaccination, on ferait disparaître cette sorte d'état d'anaphylaxie par le même système qu'avec les injections subintrantes. On produirait le retour à l'insensibilité naturelle par désensibilisation de l'organisme à l'égard du virus : « L'immu-
« nité acquise à la suite d'une maladie infectieuse
« repose le plus souvent à notre avis, dit Besredka,
« sur la désensibilisation des cellules réceptives.

« Loin de nous la pensée de dénier toute impor-
« tance aux anticorps, dans la genèse de l'immunité
« active, ce que nous cherchons à faire ressortir,
« c'est que dans les maladies dues aux bactéri-
« dies, aux streptocoques, aux staphylocoques, et à
« quelques autres virus, l'immunité peut s'établir et
« être solide sans qu'elle soit basée sur la présence
« d'anticorps connus. »

Chez l'animal auquel on confère l'immunité à l'aide d'un vaccin, les faits se passent à peu de choses près d'une manière analogue, mais comme les corps microbiens ont été coagulés par la chaleur ou ont subi l'influence des antiseptiques, c'est à leurs produits solubles, aux antiviruses, qu'incombe le rôle d'accoutumer, de vacciner les cellules réceptives. La mise en liberté de ces antiviruses se produit grâce aux

leucocytes. Dès qu'un virus pénètre par effraction dans l'organisme, au point d'introduction affluent les globules blancs, qui après les avoir capturés, disloquent et digèrent les éléments microbiens. La dislocation mettrait en liberté l'antivirus alors que la digestion du stroma serait suivie de la libération des cytolysines microbiennes, précipitines, agglutinines, sensibilisatrices, etc... « Les phagocytes en mettant « l'antivirus à la portée des cellules réceptives d'une « part, et en créant les anticorps cytolytiques d'autre « part, constituent ainsi des facteurs précieux de la « vaccination. »

Mais si au lieu de laisser aux leucocytes le soin de la désintégration des microbes, ce qui nécessite pour que l'immunité s'établisse une période toujours très longue, on a soin de pratiquer *in vitro* cette opération, en utilisant l'antivirus préparé d'avance sous forme de filtrats de vieilles cultures, on constate qu'en 24 heures, on peut arriver à créer un état solide d'immunité. Nous avons insisté sur ce point au moment de l'étude expérimentale des vaccinations antistreptococcique et antistaphylococcique.

Nous voyons donc que l'immunisation active est assurée par la collaboration intime des phagocytes locaux qui se vaccinent et des phagocytes mobiles qui leur rendent le vaccin assimilable. Quant aux anticorps, leur rôle dans l'immunité paraît tout à fait secondaire et souvent nul dans certains cas. Quel qu'il soit, ce rôle est loin d'être aussi important

que celui qu'on leur attribuait jusqu'alors, ils semblent bien plus suivre l'immunité que la procéder.

Dans la production de l'immunité passive, l'intervention des antivirus peut se concevoir de la même manière.

Lorsqu'on prépare un sérum, les germes que l'on introduit dans l'organisme sont aussitôt désintégrés et digérés par les leucocytes. Ces deux opérations, nous l'avons vu précédemment, aboutiraient à la mise en liberté d'une part de l'antivirus, d'autre part des anticorps cytolytiques que nous connaissons.

Il arrive un moment où, à la suite des injections successives, l'affinité des cellules réceptives se trouve saturée ; les antivirus qui ne sont plus sollicités de les rejoindre, restent dans le sang où ils circulent librement à côté des anticorps normaux.

Quand un tel sérum est injecté à un animal, l'antivirus qu'il contient se dirige vers les cellules réceptives qu'il vaccine ; les anticorps n'agissant que lorsqu'une infection vient à se produire, pour sensibiliser le virus.

Cette hypothèse qui a l'avantage de ramener à un seul processus toutes les manifestations de l'immunité, s'accorde parfaitement avec le fait démontré une première fois par Ascoli, que dans certains cas, il est possible de déposséder complètement un sérum de ses anticorps sans voir pour cela, diminuer en rien son pouvoir protecteur.

Par cette théorie, on peut aussi expliquer les différences de temps qui séparent la vaccination active, toujours longue à s'établir, parce qu'elle nécessite la désintégration des corps microbiens et la vaccination passive qui est immédiate, parce que l'antivirus est mis d'emblée à la disposition des cellules sensibles.

On peut aussi expliquer de la même manière la différence de durée des deux vaccinations. « L'immunité doit durer ce que dure l'antivirus dans les cellules réceptives. » Dans l'immunisation active, l'immunité dure plus longtemps parce que l'antivirus n'est libéré qu'au bout d'un certain temps nécessaire à la désintégration des corps microbiens et dont la source ne se tarit qu'après la disparition des derniers germes. Ce fait est surtout accusé quand il s'agit de microbes vivants. Lorsque par exemple, on s'adresse à des sujets qui ont eu à subir une maladie infectieuse, on observe parfois que l'immunité qui s'en suit subsiste encore de nombreuses années après la guérison. C'est que dans ce cas, l'organisme recèle encore des traces du virus qui continuent à l'alimenter en antivirus et par suite à entretenir l'immunité. C'est ainsi que l'on voit des staphylocoques, des bacilles typhiques ou tuberculeux persister pendant très longtemps dans un organisme, bien que l'hôte présente tous les signes d'une santé parfaite.

Ce microbisme latent semble être relativement fréquent, et les immunités durables qui suivent

certaines maladies infectieuses, sont vraisemblablement sous la dépendance de la persistance de ces germes qui d'une manière ininterrompue continuent à élaborer l'antivirus.

Quant à la vaccinothérapie, dont le but est beaucoup plus de circonscrire le foyer infecté que de guérir, elle ne diffère en rien de la vaccination active, elle a à veiller à l'intégrité des cellules réceptives saines voisines des cellules malades ; ces cellules saines, en absorbant l'antivirus deviennent invulnérables à l'égard du virus.

Que l'on s'adresse à la vaccinothérapie, à l'immunisation active ou passive, le but à poursuivre, toujours le même, est de préserver les cellules réceptives contre l'infection. Ces cellules qui sont les premières attaquées par le virus sont aussicelles au niveau desquelles s'engage la partie essentielle de l'infection.

* * *

La question de l'infection et de l'immunité locales, telle que l'a exposée Besredka, heurtait tellement les idées courantes sur ce point, qu'elle suggéra de nombreux travaux.

Frans de Potter (1923), ayant réussi à isoler un staphylocoque qui, contrairement à ce que l'on observe d'habitude, était très virulent pour le cobaye ; constata qu'un certain nombre de ces animaux qui avaient reçu pendant quatre semaines, huit injections sous la peau de staphylocoques tués

et qui douze jours après la dernière inoculation, avaient été éprouvés par la voie sous-cutanée ou veineuse avec du virus vivant, présentaient les mêmes réactions que des animaux neufs.

En recommençant l'expérience, mais en pratiquant les inoculations d'épreuve quatre semaines après la dernière injection, les résultats furent identiques. Il fit alors les injections dans la peau et vit qu'en procédant ainsi, il immunisait d'une façon efficace et rapide contre l'infection, que celle-ci soit intra-cutanée ou sous-cutanée.

Frédéric P. Gay (1923), utilisant un streptocoque provenant d'une pleurésie purulente et dont la virulence avait été exaltée pour le lapin, a montré que l'inoculation intra-veineuse ou intrapleurale de ce germe, n'amène pas, quand l'animal survit, d'immunité de la peau. Mais par contre, il observa une immunité de la peau et uniquement de cet organe, à la suite de l'inoculation intradermique de ce germe ; le lapin vacciné de la sorte, n'avait pas l'immunité contre une inoculation intra-veineuse. De ces expériences, Gay conclut qu'à côté de l'immunité générale existe une véritable immunité locale.

Carrère (1924), fit des recherches de même ordre, il étudia le mécanisme de la vaccination sur l'œil du lapin ou du cobaye. Il immunisait à l'aide de cultures filtrées de staphylocoques, de streptocoques ou de pneumocoques qu'il injectait sous la conjonctive, dans la chambre antérieure ou qu'il

instillait simplement sur la conjonctive. Le lendemain de cette opération, il procédait à l'inoculation de microbes vivants dans la cornée, le vitré ou la chambre antérieure ; l'autre œil qui servait de témoin, était soumis aux mêmes épreuves, mais au lieu de filtrat microbien, il recevait du bouillon ordinaire.

L'auteur constata que l'instillation de cultures filtrées spécifiques dans le sac conjonctival, immunise en 24 ou 48 heures l'œil contre une infection grave de la cornée ou de la chambre antérieure et que l'inoculation sous la conjonctive permet de protéger l'animal contre l'infection de la cornée et contre celle de la chambre antérieure, mais par contre celle du vitré. Pour que ce dernier fut immunisé, il était nécessaire d'injecter l'antivirus directement dans la chambre antérieure. Dans tous ces cas l'immunité réalisée était spécifique et restait toujours localisée à l'œil traité.

Les observations microscopiques que fit Carrère ne sont pas moins intéressantes. Il vit que dans l'œil vacciné, aussitôt après l'inoculation de virus, il se produit un afflux passager de leucocytes qui distendent, sans les léser, les lames cornéennes et qu'au bout de 48 heures, les microbes avaient complètement disparu ; alors que dans l'œil témoin, les germes détruisaient ces lames en continuant à se développer. Comme suite à ces constatations, ce savant conclut que l'immunisation locale serait une simple désensibilisation des cellules réceptives.

Outre leur intérêt théorique, ces recherches expérimentales ont une portée pratique de premier ordre au point de vue de la vaccinothérapie oculaire, toujours difficile à réaliser. Nous en verrons quelques exemples au cours de l'étude des applications cliniques de la vaccination locale.

Kissine et Basilevskaïa (1928), qui étudièrent le mode d'action des antiviruses spécifiques dans l'immunisation de l'œil du lapin, contre le vibron cholérique, aboutirent à des constatations identiques à peu de choses près aux précédentes.

Ils constatèrent que l'antivirus injecté sous la conjonctive, confère à l'œil l'immunité vis-à-vis du virus inoculé dans la chambre antérieure et de plus que cette immunité est strictement spécifique. Ils observèrent d'autre part, que si dans la chambre antérieure d'un œil préparé au moyen d'un antivirus correspondant, on inocule des vibrions, ces germes en disparaissent très rapidement. Les deux phénomènes (immunité et disparition des vibrions) marchent de pair et n'ont, pour les auteurs, « aucun rapport avec l'immunité humorale ; ils relèvent de l'immunisation locale des cellules. »

Pour Berczeller (1928), l'antivirus staphylococcique introduit à titre préventif dans la cavité rachidienne du lapin, préserve cet animal contre l'inoculation dans cette cavité d'une dose mortelle de virus staphylococcique, l'action est spécifique et « relève de l'immunité locale selon la conception de Besredka ».

Klukhine et Mme Portoff (1927), ayant vacciné des lapins contre le choléra, l'infection typhique et la dysentérie, constatèrent que l'immunité locale obtenue est spécifique et qu'elle s'accompagne de modifications du pouvoir absorbant de l'intestin à l'égard des virus correspondants. Lors de l'établissement de cette immunité, on assiste, disent ces auteurs, à une sorte de désensibilisation de l'intestin qui se manifeste par une disparition de son pouvoir réactionnel.

Mutermilch et Lavedan (1923), ont vu que dans le traitement des complications streptococciques des tumeurs ulcérées du col de l'utérus, les injections sous-cutanées d'auto-vaccin streptococcique restent complètement inefficaces, de même que les injections intra-dermiques. Par contre l'application locale d'auto-vaccin sous la forme de badigeonnages ou de pansements humides constitue, semble-t-il à ces auteurs, la méthode de choix.

Métalnikoff (1924), dans une étude sur la phagocytose et les réactions des cellules dans l'immunité, admet que l'immunité cellulaire seule, est à même d'expliquer tous les phénomènes de défense microbienne. A la base de toute immunité dit-il, se trouve toujours l'immunité cellulaire ; quant aux anticorps ils ne constitueraient à son avis qu'un simple phénomène secondaire.

A la suite d'expériences pratiquées sur le cobaye, Rossi (1926), a pu conclure que « l'antivirus incorporé à la lanoline employé en frictions cutanées

« confère une immunité solide dans 100/100 des
« cas. Cette immunité qui est de courte durée, est
« strictement spécifique et se manifeste en dehors de
« la participation des anticorps, elle est locale ».

* * *

Alors qu'un grand nombre d'auteurs ont en France confirmé les hypothèses de Besredka, d'autres bactériologistes, particulièrement à l'étranger, les ont combattues. Pour certains, l'injection de filtrats de cultures agirait d'une façon mécanique comme le feraient des substances étrangères banales. Gratia (1923), en particulier, aurait vu que du bouillon normal injecté dans la peau du cobaye est capable à lui seul de créer un état réfractaire local, non spécifique, qu'il attribue à l'appel leucocytaire intense provoqué au point d'inoculation ; l'immunité locale ainsi réalisée serait « selon toute vraisemblance l'im-
« munité naturelle qu'un artifice a renforcé en une
« région déterminée, en y concentrant les facteurs
« physiologiques de défense ». Ce même savant, en collaboration avec B. Rhodes (1924), à la suite d'expériences de vaccination anticholérique qu'il fit sur le cobaye, aurait réussi à mettre en évidence des anticorps spécifiques, non seulement dans le sérum des animaux vaccinés par la voie péritonéale, mais aussi dans celui des animaux cuti-immunisés ; « les
« propriétés humorales des cobayes vaccinés par la
« voie cutanée ne se distinguent en rien de celles des

« cobayes vaccinés par la voie péritonéale. Lors de « frictions de la peau avec le vaccin, il se produit « une résorption d'antigène à laquelle l'animal « répond par des anticorps spécifiques. »

D'après Rivalier (1924), la notion d'immunité locale aurait bénéficié « d'une extension exagérée », mais pour cet auteur, les vaccinations par voie cutanée présentent l'intérêt de montrer que dans la genèse de l'immunité, les cellules fixes des tissus sont à même de jouer un rôle important, tout à fait indépendant des propriétés humorales connues. L'état réfractaire dépendrait simplement dans ce cas « de « la dissémination de l'antigène microbien dans « l'économie et non pas de l'extension à tout l'organisme d'une immunité localement acquise ».

Kepinov (1924), ne croit pas à la spécificité des substances vaccinantes contenues dans les cultures cholériques. Des cobayes préparés avec des cultures filtrées de *B. prodigiosus* et de *B. proteus*, résisteraient à l'inoculation d'une ou même de plusieurs doses mortelles de vibrions cholériques, ils résisteraient même mieux que les cobayes préparés avec des cultures filtrées de vibrions cholériques. Des résultats analogues auraient été obtenus avec des filtrats de *B. mesentericus*, ces derniers étant cependant moins évidents que les précédents. Des cobayes préparés avec des filtrats de *B. coli*, de *B. proteus* ou de bacilles paratyphiques, auraient manifesté eux aussi une résistance à l'égard du vibron cholérique, mais cette immunité disparaîtrait vers le troisième jour.

Ces diverses conclusions, qui ne s'accordent pas avec les nombreux cas où le pouvoir protecteur des antivirus paraît vraiment spécifique et avec le fait qu'un simple pansement cutané pratiqué avec un filtrat permet de créer l'état d'immunité, donnèrent lieu à de nouvelles recherches. Cuica et Baltéanu (1924), qui au cours de premiers essais, avaient déjà remarqué, d'une façon constante, que dans le sérum des cobayes vaccinés par voie cutanée, on ne trouve aucune trace d'anticorps et que ces sérums ne jouissent d'aucune propriété vaccinnante ; dans une autre série d'expériences, constatèrent, contrairement à Gratia et Rhodes, que le sérum des cobayes vaccinés par voie cutanée, contient peu d'agglutinines, qu'il fournit une réaction de Bordet-Gengou négative, qu'il est incapable de préserver par mélange, contre la dose mortelle de vibrions, les cobayes injectés dans le péritoine et de provoquer la transformation granulaire des vibrions ainsi inoculés, résultats totalement opposés à ceux qu'on obtient avec les cobayes inoculés par la voie intrapéritonéale. Tous les cobayes vaccinés par voie cutanée résistaient d'ailleurs parfaitement vis-à-vis d'une dose mortelle de vibrions.

Baltéanu et Tudoranu (1925), démontrèrent par ailleurs, à propos de la théorie de Képinov sur l'immunité non spécifique, que le filtrat de *B. proteus* est incapable de conférer une immunité non spécifique au cobaye.

De semblables faits ont été relatés par de nom-

breux chercheurs et en particulier par Golovanoff (1924), pour lequel le caractère spécifique des antiviruses paraît incontestable.

D'autres preuves de la spécificité des antiviruses furent apportées par Grineff et Tchouiko (1928), qui firent une étude comparative des antiviruses et du bouillon ordinaire, en ce qui concerne leur action sur les cellules de l'organisme et principalement sur les globules blancs. Ils virent qu'avec le bouillon ordinaire, la leucocytose est faite de neutrophiles seuls, sans qu'il y ait participation des cellules endothéliales, alors qu'avec les antiviruses on voit intervenir non seulement des neutrophiles, mais encore des monocytes et des cellules endothéliales.

Pour ces auteurs, l'action des antiviruses ne saurait être rattachée à un effet de protéinothérapie, car même chauffés à 100°, ils possèdent un pouvoir spécifique qui suffit pour expliquer leur action curative. Dans le processus d'immunité, leur qualité d'antigène est d'ordre secondaire, ce dernier relevant plutôt d'une action locale directe des antiviruses que de celle des anticorps.

Chikanoff (1928), a recherché si la mise en évidence de la spécificité des antiviruses ne pouvait pas se faire par la réaction de Bordet-Gengou. Les expériences ont porté sur les antiviruses streptococciques et staphylococciques. Elle constata, qu'en présence de sérums de lapins hyperimmunisés, l'antivirus fixe l'alexine avec la même intensité que l'émulsion

microbienne correspondante et qu'en outre, les réactions obtenues sont spécifiques.

Il résulte donc de ces expériences, qu'au moyen de la réaction de fixation, on réussit à révéler dans les antiviruses des substances qui sont capables de fixer le complément aussi fortement que les substances contenues dans les corps des microbes eux-mêmes ; cette réaction de fixation, étant strictement spécifique, peut servir à caractériser les antiviruses et à les différencier au même titre qu'elle est appliquée à la différenciation des espèces microbiennes.

En étudiant le mode d'action des antiviruses sur le développement des microbes *in vitro*, Pierre Laval (1928), fit des observations qui méritent d'être rapportées. Ses recherches portèrent sur les antiviruses staphylococcique, streptococcique, diphtérique et colibacillaire. Il constata qu'à l'exception de l'antivirus streptococcique, qui a une réaction acide, tous les autres ont une réaction franchement alcaline et qu'aucun d'eux ne permet au microbe correspondant de se développer ; quant aux autres germes, ils y poussent plus ou moins abondamment et indépendamment de la réaction présentée par l'antivirus. Contrairement à l'opinion de Louros et Gaessler (1927), pour lesquels l'antivirus streptococcique n'aurait aucun caractère spécifique et ne devrait son action thérapeutique qu'à la présence d'une substance protéique acide, qui *in vitro* empêcherait tous les germes de se développer ; Laval montre que le staphylocoque, le bacille pyocyanique, le coliba-

cille et le vibron cholérique s'y développent avec une abondance qui pour le bacille pyocyanique dépasse même celle que l'on observe dans le bouillon ordinaire.

* * *

Personnellement, nous avons recherché la réaction présentée par différents antivirus. Nous nous sommes adressés aux antivirus streptococcique, staphylococcique, colibacillaire, typhique et cholérique.

En procédant par la méthode du titrage colorimétrique du Ph., nous sommes arrivés aux conclusions suivantes, sensiblement les mêmes que les précédentes :

ANTIVIRUS	Ph. variant
Cultures en bouillon filtrées après un séjour de 20 jours à l'étuve.	
Staphylococcique.....	de 7,4 à 7,6
Streptococcique.....	de 6,2 à 6,2
Cholérique.....	de 7,8 à 7,9
Typhique.....	de 7,9 à 8,2
Colibacillaire.....	de 8,2 à 8,4

BOUILLON MARTIN

Après un séjour de 20 jours à l'étuve.....	de 7,2 à 7,4
--	--------------

* * *

De nouvelles objections récentes ont été faites au sujet du mécanisme de l'action thérapeutique des antivirus.

Bien qu'il reconnaisse l'intérêt pratique de la méthode Besredka, Renaux (1928), n'accorde aucune action empêchante à l'antivirus *in vitro*. Pour cet auteur, l'immunité qu'il engendre s'explique aussi clairement par les théories classiques que par l'hypothèse de l'immunisation locale.

Renaux s'est adressé à une culture de staphylocoques en bouillon vieille de huit jours, qui après filtration était répartie dans deux tubes à raison de 5 cc. par tube. Le premier tube restait tel quel ; au second on ajoutait 5 cc. de bouillon frais ; dans un troisième tube, on mettait simplement 5 cc. de bouillon. Les trois tubes étaient ensemencés avec du staphylocoque. Au bout de 24 heures d'étuve à 37°, le tube 1 ne montrait pas de culture, le tube 2 montrait une culture peu intense, le tube 3 montrait une culture très riche. Si à ce tube 3, on ajoutait alors 5 cc. de filtrat non ensemencé, et que l'on compare l'intensité du trouble avec celui du tube 2, on constatait que ceux-ci étaient équivalents. Or d'après ce savant, le contenu des tubes était identique, avec cette seule différence que dans le tube 3, le mélange de bouillon et d'antivirus avait été effectué après culture, alors que dans le tube 2, il avait été pratiqué avant l'ensemencement. Renaux interprète les faits de la façon suivante : le tube 1 était appauvri en aliments utiles au staphylocoque, le tube 2 en était riche, le tube 3, dans sa première forme, en était très riche et dans sa deuxième forme, était à égalité de richesse avec le tube 2. Il n'y

aurait donc pas lieu dans ce cas de parler de pouvoir empêchant. Si d'ailleurs, dit l'auteur, nous reprenons quelques gouttes du tube 1 ensemencé depuis 24 heures, mais non cultivé, et que nous les portions dans un tube de bouillon neuf, la culture sera riche ; les microbes ne paraissent pas gênés.

Nous avons répété les essais de Renaux, mais les observations que nous avons relevées ne concordent pas avec celles qu'il a rapportées. En comparant le contenu des tubes 2 et 3 (2^e forme) nous avons vu régulièrement que le tube 2 ne montrait qu'un trouble à peine visible, alors que le tube 3 (2^e forme) présentait une culture abondante troublant nettement le milieu.

Ces constatations furent confirmées par l'expérience suivante. Après avoir ajouté le filtrat au tube 3, nous l'avons reporté à l'étuve à 37° pendant 24 heures, ainsi que le tube 2. Au sortir de l'étuve, nous avons centrifugé le contenu du tube 3 qui objectivement n'avait pas changé d'aspect. Le culot de centrifugation repris dans du bouillon Martin ordinaire et centrifugé plusieurs fois afin d'éliminer l'antivirus pouvant adhérer aux corps microbiens, fut ensemencé en gélose liquifiée à 40°, coulée ensuite en boîte de Pétri que nous avons mise à l'étuve à 37°. Nous avons procédé de même avec le contenu du tube 2.

Au bout de 24 heures, nous avons observé que la gélose ensemencée avec le contenu du tube 2

ne montrait que de rares colonies et que la gélose ensemencée avec le contenu du tube 3 en donnait par contre d'innombrables réparties uniformément sur toute la surface.

Nos résultats trouvent leur explication dans l'étude que nous venons de faire. Dans le tube 2 (filtrat plus bouillon ordinaire), le filtrat a empêché la culture de proliférer ; dans le tube 3 (1^e forme) la culture s'est développée normalement puisque rien ne gênait son développement ; dans la 2^e forme ; le filtrat ajouté a arrêté simplement la prolifération des germes déjà très abondants.

La conclusion qui s'impose est que, dans cette expérience, le pouvoir empêchant de l'antivirus semble avoir joué un rôle important.

* * *

Un autre auteur, Aldershoff (1929), a cru pouvoir considérer la propriété inhibitrice des antivirus uniquement comme la résultante de la filtration du bouillon sur bougie. Ce savant a, en effet, constaté qu'en filtrant un certain nombre de fois (sept fois dans ses expériences) du bouillon ordinaire non ensemencé, qu'il était possible de le rendre impropre à toute culture.

Nous avons repris les expériences d'Aldershoff et nous avons constaté que le même bouillon filtré, sur bougie Chamberland L3, quatre fois de suite, conservait pour différents microbes les éléments nutri-

tifs suffisants à leur pullulation. La culture obtenue dans le quatrième filtrat était aussi abondante que dans le bouillon ordinaire.

Nous n'avons pas cru devoir pousser plus loin cette expérience, l'antivirus préconisé par Besredka n'étant obtenu qu'après une ou deux filtrations.

Nous avons réalisé en outre d'autres essais, dans lesquels la filtration des cultures était remplacée soit par le chauffage à 100°, soit par la centrifugation. Nous avons obtenu des résultats analogues à ceux que l'on a avec les antivirus filtrés; nous en donnons un résumé dans les tableaux suivants :

Le 17 juin 1929. — Les cinq souches suivantes : bacille typhique, bacille cholérique, *B. coli*, staphylocoque, streptocoque sont mises en culture respectivement dans six tubes de bouillon Martin et portées à l'étuve à 37°.

Le 2 juillet 1929. — Les cultures sont tuées par la chaleur (100-5'). Un tube de chaque série est ensemencé avec le microbe homologue; les tubes restants, respectivement avec les quatre autres germes. Le sixième tube est conservé comme témoin. Un tube de bouillon Martin, et un tube d'eau physiologique sont en outre ensemencés avec chacune des souches. Ces tubes sont mis à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

Le 3 juillet 1929. — Une goutte du contenu de chaque tube est ensemencée sur gélose inclinée, et en gélose liquifiée à 40°, coulée ensuite en boîtes de Pétri. Le tout est mis à l'étuve à 37° pendant 24 heures:

Le 4 juillet 1929. — A la sortie de l'étuve les résultats suivants sont relevés.

PREMIERE EXPERIENCE

Souches microbiennes	Streptocoque	Staphylocoque	B. Coli	B. Typhique	B. Cholérique
<i>Antivirus</i>					
Staphylococcique.	Culture abondante	Très rares colonies en tâches isolées	Culture très abondante	Culture abondante	Culture abondante
Streptococcique ..	Pas de culture	Culture très abondante	Culture très abondante	Culture très abondante	Culture très abondante
Cholérique.....	Culture	Culture très abondante	Culture abondante	Culture abondante	Très rares colonies
Typhique.....	Culture	Culture abondante	Culture très abondante	Pas de culture	Culture très abondante
Colibacillaire.....	Culture peu abondante	Culture abondante	Très rares Colonies	Culture très abondante	Culture très abondante
Eau physiologique	Culture peu abondante	Culture peu abondante	Culture peu abondante	Culture abondante	Culture abondante
Bouillon Martin...	Culture très abondante	Culture très abondante	Culture très abondante	Culture très abondante	Culture très abondante
Tubes témoins (nonensemencés) pas de culture					

En répétant l'expérience précédente dans des conditions identiques, mais en utilisant des cultures vieilles d'un mois, nous avons obtenu les résultats suivants (voir page suivante),

Dans une troisième expérience superposable aux deux précédentes, nous avons laissé vieillir les cultures à l'étuve pendant 25 jours. Celles-ci furent centrifugées, et c'est le liquide surnageant qui, après avoir été chauffé pendant 5' à 100°, fut réensemencé avec les différentes souches.

Comme précédemment, après un séjour de 24 heures à l'étuve, une goutte du contenu de cha-

DEUXIEME EXPERIENCE

Souches microbiennes	Streptocoque	Staphylocoque	B. Coli	B. Typhique	B. Cholérique
<i>Antivirus</i>					
Staphylococcique.	Culture abondante	Pas de culture	Nombreuses colonies	Très nombreuses colonies	Culture abondante
Streptococcique.	Pas de culture	Nombreuses colonies confluentes	Culture abondante	Culture abondante	Nombreuses colonies
Cholérique.....	Culture peu abondante	Culture abondante	Culture très abondante	Nombreuses colonies	Culture peu abondante
Typhique.....	Culture	Culture abondante	Culture abondante	Pas de culture	Culture abondante
Colibacillaire.....	Culture abondante	Culture abondante	Une seule colonie sur gélose inclinée	Culture abondante	Culture abondante
Eau physiologique	Culture peu abondante	Culture abondante	Culturé peu abondante	Culture peu abondante	Rares colonies
Bouillon Martin...	Culture abondante	Culture très abondante	Culture abondante	Culture abondante	Culture très abondante
Tubes témoins (non ensemencés) pas de culture					

cun des tubes fut ensemencée sur gélose inclinée et sur gélose liquifiée coulée ensuite en boîtes de Pétri. Le tout porté à l'étuve et retiré au bout de 24 heures donna les résultats suivants(voir page suivante).

* * *

Ces résultats sont nettement en faveur de la thèse de la spécificité des antivirus et démontrent que la filtration n'intervient en aucune façon dans la genèse de leur pouvoir empêchant.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Souches microbiennes	Streptocoque	Staphylocoque	B. Coli	B. Typhique	B. Cholérique
<i>Antivirus</i>					
Staphylococcique..	Culture	Pas de culture	pas Culture	Culture très abondante	Culture abondante
Streptococcique..	Très rares colonies	Culture abondante	Culture peu abondante	Culture abondante	Culture abondante
Cholérique.....	Culture abondante	Culture très abondante	Culture abondante	Culture abondante	Très rare culture
Typhique.....	Culture très abondante	Culture abondante	Culture peu abondante	Pas de culture	Culture très abondante
Colibacillaire.....	Culture très abondante	Culture abondante	Pas de culture	Culture abondante	Culture peu abondante
Eau physiologique	Rares colonies	Culture	Rares colonies	Culture	Rares colonies
Bouillon Martin...	Culture très abondante	Culture très riche	Culture	Culture très abondante	Culture abondante
Tubes témoins (non ensemencés) pas de culture					

* * *

De cette étude, une conception nouvelle s'affirme donc en ce qui concerne le mécanisme de l'infection et de l'immunité, c'est que les virus infectieux ont une prédilection marquée pour certains tissus ou organes sur lesquels la maladie localise d'abord et parfois uniquement ses lésions. Ces lieux où se fixent électivement les virus sont aussi en général ceux où le processus immunisant se développe avec l'activité la plus grande.

Contrairement à la doctrine classique, cette nouvelle forme de l'immunité ne peut se mesurer ni par la recherche des anticorps, ni par le pouvoir

préventif du sérum, mais uniquement par l'état réfractaire du sujet qui la possède.

L'état réfractaire local apparaît dans de nombreux cas comme la seule manifestation de l'état d'immunité ; celle-ci peut être obtenue par simple contact du vaccin approprié avec les organes des tissus réceptifs.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE VI

INDICATIONS ET TECHNIQUE DE LA VACCINATION LOCALE

A la lumière des faits que nous venons de rapporter, le problème de la vaccinothérapie s'éclaire d'un jour nouveau.

Nous avons vu qu'en dépit de la multiplicité des localisations secondaires, qui semblent ne point s'accorder avec l'idée de leur « affinité élective » pour l'appareil cutané, les affections à staphylocoques ou à streptocoques ont presque toujours pour origine le revêtement muco-cutané : « c'est la cuti-
« infection qui domine l'étiologie de la plupart des
« maladies à staphylocoques aussi bien qu'à strepto-
« coques. »

Normalement, ces germes se rencontrent à la surface de tous les téguments. Dès que l'organisme se trouve être en état d'infériorité, l'infection locale

évolue, le germe qui est accoutumé à vivre en symbiose avec le tissu muco-cutané, pénètre dans les vaisseaux lymphatiques de la peau ; s'il réussit à franchir la barrière ganglionnaire, le processus s'étend, streptocoques ou staphylocoques vont coloniser dans les organes et l'on voit évoluer des maladies dont la gravité contraste avec la béginité des lésions initiales.

Partant de ces données, le but à poursuivre en clinique doit donc être de vacciner les tissus menacés par l'infection : cellules de la peau, des muqueuses, de la mamelle, de la plèvre... etc..., « le succès « du vaccin n'est pas lié à la production d'anticorps, « mais à la pénétration de l'antivirus au niveau des « cellules sur le point d'être envahies et que l'antivirus « virus préserve contre l'infection. » Lorsque la porte d'entrée du virus passe inaperçue, ou lorsque le foyer principal est inaccessible aux pansements, le filtrat devra être injecté directement dans la circulation afin de porter l'antivirus au niveau des cellules susceptibles de s'infecter et de limiter ainsi l'extension du foyer.

* * *

L'antivirusthérapie a déjà trouvé de multiples applications dans les différentes branches de la pathologie médicale ou chirurgicale. Cette méthode qui met à contribution les ressources curatives de l'organisme, semble ne pas avoir de contre-indications ;

elle complète heureusement l'asepsie en exaltant les moyens de défense naturels et en respectant la vitalité des cellules.

En médecine humaine, les pansements à l'antivirus sont devenus d'usage courant dans la plupart des maladies à streptocoques ou à staphylocoques : Furunculose, anthrax, abcès de toute sorte, fièvre puerpérale, panaris, mammite etc... Des collections purulentes localisées dans les cavités pleurales ou péritonéales, ont déjà été traitées avec succès par application locale d'antivirus.

En médecine vétérinaire de nombreuses affections streptococciques ou staphylococciques ont déjà bénéficié du traitement par les antivirus. Les indications sont nombreuses, ils peuvent être utilisés dans tous les cas de suppuration à microbes pyogènes et de plaies infectées, quelle qu'en soit la nature ; dans la gourme, les mammites, etc..., et toutes les fois qu'un pansement post-opératoire sera nécessaire.

La technique d'utilisation toujours simple est fonction de la lésion. La plus fréquemment employée, lorsque celle-ci est superficielle, consiste à appliquer localement des compresses de gaze imbibées de vaccin, après avoir procédé à l'enlèvement des fragments d'épiderme sphacelés et détergé la région à l'eau bouillie salée à 7 p. 1000. Dans le cas de plaies profondes, de trajets fistuleux ; il est indispensable de faire pénétrer le vaccin le plus profondément possible après curettage des bas fonds, si la chose est nécessaire ; on utilisera pour cela des mèches

de gaze imbibées dans les mêmes conditions, qui à l'occasion draineront et faciliteront l'écoulement du pus. Ces procédés peuvent être avantageusement complétés par l'irrigation à l'aide d'antivirus.

Si l'on a affaire à un phlegmon diffus ou à une zone œdématisée, des badigeonnages locaux pourront être associés à des injections d'antivirus faites en série au sein de l'œdème.

Enfin, dans certains cas, où l'affection revêt une allure septicémique, dans la gourme, le filtrat sera injecté directement dans le torrent circulatoire.

CHAPITRE VII

L'ANTIVIRUSTHÉRAPIE APPLIQUÉE AUX AFFECTIONS A STREPTOCOQUES ET A STAPHYLOCOQUES DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Les premières observations rapportées en médecine vétérinaire au sujet de l'utilisation des antiviruses, le furent par des vétérinaires russes ou autrichiens.

Gourvitch (1928), signale les bons effets qu'il aurait obtenus en Russie, dans le traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse du cheval, à l'aide de l'antivirus Besredka, préparé en partant de plusieurs souches de streptocoques et de deux souches de diplostreptocoques isolés de l'exsudat pleural de chevaux ayant succombé à l'affection. La guérison des malades s'effectuait parfois d'une façon surprenante, aussi l'auteur conseille-t-il de généraliser son emploi dans la pleuro-pneumonie contagieuse du cheval.

Ce même auteur, en collaboration avec Bloch (1927), traita par les antiviruses en injections intra-veineuses, quinze chevaux atteints d'angine streptococcique. Les résultats enregistrés furent aussi satisfaisants, la guérison des malades était obtenue dans tous les cas, au bout de quatre à six jours.

En Autriche, Gerlach et Kralicek (1927), employèrent les antiviruses dans le traitement de nombreuses affections de diverses espèces d'animaux. Ils rapportent vingt-deux observations particulièrement démonstratives.

A titre d'exemple, nous en résumons deux :

OBSERVATION I. — Cheval présentant depuis trois mois un phlegmon chronique avec abcès multiples et tuméfaction énorme au niveau d'un membre postérieur. Douleur vive de la jambe, parésie au 3^e degré, inappétence, température : 39°6.

Malgré différents traitements, on constate l'apparition de nombreux abcès et une aggravation générale des symptômes. On décide de sacrifier le cheval, mais avant de le tuer, on essaie un pansement à l'antivirus streptococcique. Dès le lendemain, une amélioration sensible se manifeste qui va en s'accroissant. En huit jours les troubles fonctionnels disparaissent complètement.

OBSERVATION VI. — Bœuf porteur d'un panaris avec phlegmon de la couronne au membre postérieur gauche.

Après 14 jours de traitements variés, la mise à mort du sujet ayant été envisagée, un pansement local à l'antivirus fut appliqué sur la région malade et renouvelé toutes les demi-heures, pendant 12 heures.

On assiste à un effet surprenant; aussitôt après, l'animal peut se maintenir debout. On continue les pansements qui amènent rapidement une guérison complète et un retour en poids normal.

Les auteurs estiment que le traitement à l'antivirus est indiqué dans toutes les affections à staphylocoques ou streptocoques et ils font remarquer que les vétérinaires qui ont employé les antivirus, signalent la disparition rapide de la douleur, la résorption des tuméfactions, le tarissement des sécrétions et la cicatrisation des plaies même infectées, par première intention et qu'ils s'accordent à reconnaître la rapidité avec laquelle s'effectuent les guérisons.

Svetkoff et Veller (1926), essayèrent l'antivirus gourmeux au cours d'une épizootie qui sévissait dans la région de Leningrad. Avant d'utiliser les filtrats préparés suivant le mode habituel, les auteurs étudièrent leurs propriétés *in vitro*. Ils virent que des tubes à essais contenant l'antivirus ensemencés avec des germes divers, donnaient des cultures abondantes ; seul le streptocoque gourmeux n'y poussait pas, le streptocoque non gourmeux s'y développait faiblement.

In vivo, ils constatèrent que le filtrat est susceptible de déterminer chez les animaux une réaction certaine, mais bénigne. Et de l'ensemble de leurs expériences, ils conclurent que « l'antivirus employé « par la voie sous-cutanée exerce une action curative « chez les chevaux atteints de gourme ; cette action « se manifeste par une résolution rapide du processus « morbide et une cessation de l'état fébrile.

« Il est à souhaiter que l'antivirus gourmeux puisse « être essayé chez des chevaux sains, à titre prophylactique ».

Il convient aussi de mentionner les heureux résultats observés par Sadowsky (1926) dans le traitement de quatorze cas d'anasarque, au moyen d'injections intraveineuses d'antivirus streptococcique polyvalent, et ceux de Cernovsky (1928), qui utilisa un antivirus spécifique pour traiter la mammite streptococcique de la vache. Cet auteur injectait à l'aide d'une seringue, 20 centimètres cubes d'antivirus par le trayon du quartier malade, après avoir eu soin d'en retirer le lait. Après douze heures de contact, l'antivirus était enlevé par la traite. Par la suite, la traite était pratiquée quatre à cinq fois par jour.

Cinq jours après le traitement, le lait redevenu clair ne renfermait plus de streptocoques et la fièvre avait disparu.

En cas de lésions anciennes, il était indispensable de faire deux injections d'antivirus, à douze heures d'intervalle, dans le quartier atteint.

L'antivirus restait sans action lorsqu'il était injecté directement dans le parenchyme glandulaire ou lorsqu'il était employé en onction, incorporé à de la lanoline.

* * *

En France, les antivirus commencent à entrer dans la pratique courante, et tous les praticiens qui ont eu à l'employer, s'accordent à reconnaître les bons effets qu'ils ont obtenus de ce procédé de vaccination.

Nicolas (1926), rapporte à ce sujet des observations très intéressantes qu'il fit au cours de traitements de diverses affections oculaires du cheval, consécutives à des traumatismes (plaies déchirées des paupières, plaies de la cornée, conjonctivites, kératites, etc.).

Mondon (1929), eut des résultats tout à fait concluants dans l'application du traitement à plusieurs cas d'affections pyogènes, chez différentes espèces d'animaux.

MM. Bouchet père et fils (1928), qui traitèrent par l'antivirusthérapie certaines affections gourmeuses du cheval, relatent qu'au cours de l'année 1928, alors que toutes les précautions d'asepsie requises étaient prises, la moitié environ des chevaux castrés par leurs soins, firent des complications très graves survenant soit immédiatement après l'opération, soit deux ou trois jours après l'enlèvement des casseaux. Ces accidents se traduisaient par un œdème chaud, phlegmoneux, douloureux, s'étendant rapidement et revêtant d'emblée une allure maligne. L'état général des malades était celui qui accompagne toutes les affections ayant un caractère de certaine gravité : fièvre, anorexie, amaigrissement rapide. Peu à peu, la peau recouvrant la lésion se sphacélait, laissant une perte de substance abondante et anfractueuse, pouvant entraîner des conséquences désastreuses. Un des malades en par-

ticulier mourut 35 jours après l'opération d'une péritonite consécutive à un phlegmon de la région supérieure de l'aine.

MM. Bouchet signalent que chaque opéré recevait du sérum antigangréneux, du sérum antistreptococcique, auxquels par la suite on ajouta un sérum polyvalent « qui ont sans doute été utiles » dans la guérison des cas déclarés, mais qui ont été « impuissants à assurer la prévention. »

Un streptocoque ayant été isolé par Truche, du pus des lésions, Urbain prépara à l'aide de cette souche, un antivirüs avec lequel, après chaque castration, on tamponnait soigneusement dans tous les sens, la plaie opératoire.

Les accidents s'arrêtèrent immédiatement et à la 25^e castration qui suivit, les auteurs n'avaient pas encore vu reparaitre l'œdème qui « leur a créé tant de soucis et coûté un opéré ».

Au cours d'une épidémie de gourme sévissant sur les jeunes chevaux des écuries de courses de Chantilly, ces mêmes auteurs employèrent l'antivirüs streptococcique en injections intraveineuses aux doses de 40 à 100 centimètres cubes, suivant l'âge et le poids du cheval. Ils constatèrent que d'une façon générale, la maladie est écourtée, que son évolution peut parfois avorter, que les complications d'abcédation des ganglions de la partie antérieure des premières voies respiratoires sont presque toujours évitées et que l'état général est moins longtemps

troublé. Pour MM. Bouchet, l'antivirus paraît constituer une arme d'une utilité incontestable dans le traitement des affections gourmeuses qui jusqu'alors évoluaient à peu près totalement, en dépit des interventions du praticien.

Nous rappellerons aussi les faits relevés au Laboratoire Militaire de Recherches Vétérinaires par M. Alavi Moghadam (1928), au cours de ses essais de vaccination de jeunes chevaux contre la gourme, à l'aide d'un filtrat de vieilles cultures de streptocoques gourmeux virulents.

Il opéra sur 8 chevaux divisés en quatre lots de 2 chevaux chacun, dont un lot témoin. Il constata :

1° Que les chevaux témoins contractèrent la gourme avec angine et abcès sous-glossiens ;

2° Que les chevaux ayant reçu le filtrat par la voie veineuse ont aussi présenté du jetage et des adénites sous-glossiennes ;

3° Que sur les deux chevaux ayant été traités parla voie sous-cutanée, l'un resta indemne et l'autre présentait simplement un coryza gourmeux sans gravité ;

4° Que les deux chevaux ayant reçu le filtrat par l'inoculation intra-cutanée ont résisté à l'affection.

Cet auteur conclut que l'antivirus gourmeux injecté par la voie cutanée a exercé une action très appréciable dans les cas qu'il eut à observer.

* * *

Nous-même avons pu réunir un certain nombre de relations particulièrement démonstratives. Il en est

qui nous sont personnelles, d'autres sont dues à plusieurs de nos confrères : MM. Urbain, Roger et Ricaut, Cabret, Sabarros, Amichau, Potier, Barbier, Rambert, Harend, qui ont bien voulu s'intéresser à nos travaux et qui ont eu l'extrême amabilité de nous communiquer les faits qu'ils relevèrent. Nous tenons à les remercier bien vivement de l'aide qu'ils nous ont apportée.

L'antivirus utilisé dans tous les cas est préparé de la façon suivante :

Pour l'antivirus staphylococcique, on part de cultures de staphylocoques en bouillon Martin. Ces cultures sont laissées pendant 15 ou 20 jours à l'étuve à 37°, puis filtrées sur bougie L3. C'est ce filtrat que l'on utilise après contrôle de la stérilité par un séjour de 24 heures à l'étuve à 37° ; mise en ampoules et un nouveau chauffage à 68-69° pendant une heure ou une heure et demie.

L'antivirus streptococcique se prépare de la même manière. Il est simplement ajouté 4 p 1000 de glucose au bouillon Martin qui doit servir à l'ensemencement.

Dans les affections où l'on rencontre à la fois du streptocoque et du staphylocoque, on emploie un antivirus mixte obtenu à l'aide d'une culture de streptocoques ayant séjourné 15 à 20 jours à l'étuve à 37°. Cette culture est filtrée sur bougie Chamberland F.,ensemencée avec du staphylocoque et laissée a nouveau à l'étuve à 37° pendant le même laps de temps que précédemment. Après quoi, cette

deuxième culture est filtrée sur bougie L3, et il est procédé comme avec les antivirus staphylococciques ou streptococciques.

A. — Gourme et Anasarque.

OBSERVATION I (MM. Roger et Ricaut). — Il s'agit d'un cheval adulte ayant contracté une angine gourmeuse au voisinage d'un convalescent de la même affection. Le malade est présenté au vétérinaire au bout de cinq jours d'évolution de la maladie. Le jetage nasal est abondant, la température atteint 39°6. La dysphagie est complète, les boissons absorbées refluent par les narines. Un gros œdème douloureux englobe toute la région sous-glossienne et parotidienne.

A 14 heures, ce même jour, une injection intraveineuse de 60 centimètres cubes d'antivirus gourmeux est pratiquée. Au bout de quelques heures apparaît un choc bénin consistant en un léger essoufflement et des coliques sans gravité.

Le lendemain matin, les symptômes sont notablement atténués. Le malade peut absorber quelques aliments.

Le surlendemain, la température est descendue à 38°5. Le jetage a presque disparu, le cheval mange et boit normalement, seul le gros œdème de l'auge et des parotides persiste encore, mais sensiblement moins accusé ; huit jours après l'injection d'antivirus, le cheval reprend son service normal « comme s'il n'avait pas été malade ».

OBSERVATION II (MM. Roger et Ricaut). — Le voisin d'écurie du cheval précédent, présente quelques jours plus

tard un jetage muqueux avec de la toux et une sensibilité très marquée de la région de la gorge. L'appétit est en partie aboli. La température est de 39°6, l'animal est triste et insensible à ce qui se passe autour de lui. Une angine gourmeuse ayant été diagnostiquée, 60 centimètres cubes d'antivirus gourmeux furent injectés dans la veine. Le choc provoqué fut analogue au précédent et nullement alarmant.

Deux jours plus tard, tous les symptômes ayant disparu, le cheval pouvait reprendre son travail.

OBSERVATION III (MM. Roger et Ricaut). — Cheval présentant une angine gourmeuse caractéristique, avec toux, jetage muco-purulent, sensibilité accusée de la gorge. Dysphagie. Température élevée : 40°5. Le malade reçoit 60 centimètres cubes d'antivirus gourmeux dans la veine. Le choc est aussi bénin que dans les cas précédents. Au bout de 48 heures, tout est rentré dans l'ordre, la température est devenue normale, l'animal peut travailler.

Dans ces trois cas, l'antivirus fut utilisé à l'exclusion de tout autre traitement local ou général et MM. Ricaut et Roger, qui eurent à l'appliquer, concluent qu'il ne paraît pas douteux que dans ces trois cas, « l'action de l'antivirus se soit révélée « immédiate et d'une efficacité supérieure à celle de « tous les moyens habituels (sans en excepter le « sérum antistreptococcique). Le choc provoqué par « l'injection n'a jamais été inquiétant. »

OBSERVATION IV (MM. Roger et Ricaut). — Complication d'origine vraisemblablement gourmeuse de la castration,

chez un cheval de 2 ans, opéré par la méthode des casseaux. Le 10 décembre 1928, malgré toutes les précautions d'asepsie qui furent prises, 24 heures après l'intervention, un écoulement séro-hémorragique s'échappe de la plaie opératoire droite, qui est le siège d'un œdème diffus, étendu et d'une épaisseur moyenne de 8 à 10 centimètres.

L'état général du sujet paraît normal, on note seulement une diminution de l'appétit.

Le soir du même jour, l'animal se couche, présentant des coliques accompagnées de borborygmes nombreux et bruyants, perceptibles à distance.

Le 12 décembre, à 13 heures, l'état général s'est considérablement aggravé. Le malade est en décubitus latéral complet et il est impossible de lui faire prendre la station debout. La température est de 39°5. Le pouls est petit et rapide. L'œdème a sensiblement augmenté de volume, il est chaud et indolore. La plaie a un mauvais aspect, elle est gris violacé et souillée par un léger écoulement sanieux et fétide. Le cordon est sec et de couleur foncée. Le casseau est enlevé et les doigts introduits dans le trajet du cordon ramènent environ 100 à 150 grammes de caillots en état de décomposition avancée.

Le traitement à l'antivirus est alors utilisé. Deux cents centimètres cubes sont employés au cours de cette séance, moitié en badigeonnage de la plaie et du cordon, moitié en injections multiples au sein de l'œdème.

Le 13 décembre, le cheval peut se mettre en position sterno-abdominale, la température est de 39°02, le pouls encore petit est mieux frappé que la veille. L'œdème a rétrocedé, une petite quantité de pus de bonne nature

s'écoule de la plaie qui présente des zones rosées parmi des marbrures de teintes gris violet. L'appétit est revenu.

Une seconde application de l'antivirus est faite dans les mêmes conditions que précédemment, après quoi le cheval est remis en station verticale qu'il garde une partie de la journée.

Le 14 au matin, le malade, de nouveau trouvé couché, est relevé après de nombreux efforts.

Le 15, l'état général s'est sensiblement modifié, la température est de 38°, l'appétit semble normal, le pouls est bien frappé, mais la parésie persiste aussi accusée. Localement l'œdème a presque disparu ; du pus bien lié s'écoule de la plaie qui est d'un rose uniforme, la fétidité a disparu.

Jusqu'au 24 décembre, on doit aider l'animal à se relever. A partir de cette date, il prend seul la position debout ; il est considéré comme guéri.

L'impression clinique des vétérinaires qui ont soigné ce malade (MM. Roger et Ricaut) est que l'« infection chirurgicale dont ce cheval a été victime devait entraîner rapidement la mort et qu'il « semble hors de doute que la guérison soit due au « traitement par l'antivirus streptococcique ».

OBSERVATION V (MM. Roger et Ricaut). — Il s'agit d'une complication de la castration analogue à la précédente.

Un jeune poulain de 3 ans est castré le 13 décembre 1928 par la méthode des casseaux.

Le 14, la plaie opératoire droite est noyée dans un gros œdème envahissant. L'aspect de l'opéré est inquiétant : inap-

pétence, tristesse, injection des conjonctives ; température 38°2 le matin, 39°9 le soir. Il s'avère que l'on a affaire à un œdème infectieux et non à un œdème traumatique consécutif à un tiraillement des tissus pendant l'opération.

Le 15, le malade refuse de se relever. L'œdème s'est encore accru. La plaie a pris un mauvais aspect. Un examen microscopique du pus qui s'en écoule montre du streptocoque.

De l'antivirus streptococcique est utilisé en tamponnements de la plaie et en injections dans les tissus.

Le 16, le poulain s'est relevé spontanément, l'œdème a sensiblement diminué, plaie et pus ont belle apparence.

Par la suite tous les symptômes rétrocedèrent rapidement pour aboutir à la guérison complète du malade.

OBSERVATION VI (Obs. personnelle). — Jeune cheval de trait présentant depuis 3 jours une angine gourmeuse et un léger engouement pulmonaire à droite.

La sensibilité de la gorge est accusée, la température atteint 39°9, l'anorexie est presque absolue. Du jetage mucopurulent s'échappe des deux naseaux. L'animal reste couché, insensible aux excitations extérieures.

Une injection de 60 centimètres cubes d'antivirus gourmeux est pratiquée par la voie veineuse, produisant un choc léger avec quelques tremblements musculaires et des évacuations liquides de matières fécales.

Le lendemain, la température s'est abaissée à 38°, l'appétit semble être normal, l'engouement pulmonaire n'est plus perceptible. Le cinquième jour, le cheval, complètement guéri, pouvait reprendre son service.

OBSERVATION VII (M. Urbain). — Jument de gros trait, de race nivernaise, voisine d'écurie du cheval précédent, atteinte de coryza gourmeux avec léger jetage muqueux aux naseaux, des muqueuses jaune sale et une température de 40°. L'animal est triste et refuse toute nourriture.

Etant donné sa taille, le sujet reçoit une injection intra-veineuse de 100 centimètres cubes d'antivirus gourmeux ; on note un choc léger avec quelques évacuations alvines.

Le lendemain, la malade mange presque normalement, le thermomètre n'indique plus que 38°. Rapidement on constate une défervescence des symptômes qui, ayant totalement disparu le quatrième jour, permettent la remise au travail de l'animal.

OBSERVATION VIII (M. Urbain). — Cheval de 4 ans, de trait breton, atteint d'anasarque. La température est de 40°. La tête est fortement tuméfiée et les quatre membres sont respectivement engorgés jusqu'aux genoux et au milieu des cuisses. Des pétéchies nombreuses sont visibles sur toutes les muqueuses apparentes. L'inappétence est complète. L'état du malade apparaît comme très grave. Une injection de 100 centimètres cubes d'antivirus gourmeux est faite par la voie veineuse. Le choc consécutif se traduit par de légères coliques avec émissions abondantes de matières fécales et d'urine, et quelques tremblements musculaires.

Le lendemain la température n'est plus que de 38°. L'œdème de la face et des membres a très sensiblement diminué. Le malade peut absorber quelques aliments liquides. Progressivement tous les symptômes s'atténuent et quatre jours après l'injection d'antivirus, l'animal reprend son travail.

OBSERVATION IX (M. Cabret). — Jeune cheval de 6 ans, hospitalisé pour pharyngo-laryngite banale, traitée par les moyens habituels (révulsion sous la gorge, fumigations, boissons tièdes, électuaires au kermès et à l'essence de térébenthine).

Au bout de 30 jours, le jetage est toujours aussi abondant. Une injection intraveineuse de 60 centimètres cubes d'antivirus streptococcique est pratiquée. Quarante-huit heures après, le jetage est en régression très nette pour disparaître dans la semaine suivante. Dix jours après le cheval est considéré comme guéri.

OBSERVATION X (M. Cabret). — Le 9 juin 1929, un cheval de douze ans est présenté avec un volumineux engorgement de la face externe du jarret gauche. La partie déclive de cette tuméfaction est fluctuante, et une ponction au cautère libère un peu de pus de bonne nature. La lésion est traitée au liquide de Dakin. Le 11, le malade présente un œdème accusé des quatre membres. La pituitaire porte de nombreuses pétéchies, la température est de 37°7, l'appétit est conservé. Il est fait une injection intraveineuse de 60 centimètres cubes d'antivirus streptococcique. Il est prescrit en outre l'administration de 100 grammes d'acétate d'ammoniaque, des lavages des naseaux à l'eau boricuée et des onctions d'huile camphrée sur les œdèmes. Le 12, tous les symptômes ont augmenté, le thermomètre accuse 38°8.

Le 13 au matin, les œdèmes sont stationnaires, la température vespérale est de 39°.

Le 15, les œdèmes sont en notable augmentation, le malade est triste, comme figé sur place. Il est fait une nou-

velle injection intraveineuse de 60 centimètres cubes d'antivirus streptococcique. La température atteint 39°1.

Le 17, quelques escharres commencent à se former au niveau des boulets, des jarrets et du poitrail.

Le 18, la température est de 37°5 : les œdèmes des membres sont en forte régression, de même que les pétéchies. On note la chute de quelques petites escharres. Il se produit une abondante émission d'urine.

Le 19, la température est de 37°2, les œdèmes des membres antérieurs et les pétéchies sont presque disparus, les œdèmes des membres postérieurs ont sensiblement diminué. Depuis cette date, la température est restée normale; les divers symptômes se sont atténués progressivement et la convalescence s'est poursuivie régulièrement.

OBSERVATION XI (Obs. personnelle). — Jeune cheval de 3 ans, présentant une sinusite du sinus maxillaire supérieur gauche, consécutive vraisemblablement à la gourme.

L'affection qui a débuté par une localisation gourmeuse aux premières voies respiratoires, dure depuis plus d'un mois. Du jetage grumeleux, mal lié, d'odeur fétide s'écoule par intermittence de la narine correspondante.

Les ganglions sous-glossiens sont hypertrophiés, l'os maxillaire supérieur est bosselé et la percussion de la région malade dénonce une matité s'étendant à toute la surface du sinus.

Jusqu'alors le seul traitement utilisé a consisté en fumigations et en irrigations antiseptiques des fosses nasales.

La trépanation du sinus est pratiquée. Un pus abondant s'écoule aussitôt par l'orifice opératoire. La cavité est dé-

tergée à l'eau bouillie salée à 7/1000 et de l'antivirus streptococcique gourmeux est injecté avec une seringue à l'intérieur de la cavité; après quoi la plaie est recouverte d'un pansement ordinaire imbibé d'antivirus.

Deux jours après cette intervention, lavages à l'antivirus et pansements sont renouvelés dans les mêmes conditions. Cette opération est répétée deux fois encore à trois jours d'intervalle.

Dix jours après l'opération, la plaie opératoire était comblée, le jetage était tari complètement, le cheval était considéré comme en bonne voie de guérison.

*
* *

D'autres faits tout aussi intéressants ont été rapportés par de nombreux vétérinaires et en particulier par Harend, qui à la suite d'applications systématiques d'antivirus gourmeux sur les plaies opératoires d'animaux castrés par ses soins, ne vit plus jamais apparaître les complications plus ou moins graves qu'il observait sur certains de ses opérés. « Il arrivait souvent dit-il, qu'un œdème plus ou moins accentué se déclarait 3 ou 4 jours après l'opération, nécessitant des soins antiseptiques plus assidus, or depuis que j'emploie l'antivirus, aucun œdème n'est apparu. »

B. — Plaies de mauvaise nature.

Dans les plaies de mauvaise nature dues aux staphylocoques et aux streptocoques ou parfois à ces

deux germes, l'antivirus a pu rendre aussi de réels services.

En voici quelques exemples :

OBSERVATION XII (M. Urbain). — Il s'agit d'un cheval qui depuis une vingtaine de jours présente une plaie fistuleuse du garrot, laissant s'écouler un pus huileux de mauvaise nature. Le sondage révèle des bas-fonds arrivant au contact des apophyses épineuses des vertèbres dorsales. Divers traitements furent essayés sans résultats.

L'examen bactériologique du pus montre du streptocoque associé à du staphylocoque. Après avoir débridé les fistules et détergé la plaie à l'eau bouillie tiède, un pansement à l'antivirus mixte staphylo-streptococcique est appliqué.

Dès le lendemain, l'aspect de la lésion s'est modifié favorablement; elle a pris une belle coloration rosée.

Les pansements qui furent renouvelés tous les jours, produisirent une guérison complète en une semaine, sans qu'un autre nouveau traitement médical ou chirurgical ne soit intervenu.

OBSERVATION XIII (Obs. personnelle). — Cheval porteur d'un javart cutané, fistuleux du paturon postérieur droit, datant de plus d'un mois.

A l'examen du pus, on trouve du streptocoque, du staphylocoque et un gros bacille de Gram négatif, qui est vraisemblablement un anaérobie.

Après débridement des fistules, des pansements à l'antivirus mixte, préparé à l'aide des germes isolés, sont appliqués quotidiennement sur la lésion, provoquant une cica-

trisation complète en 6 jours, alors que tous les autres moyens thérapeutiques employés avaient échoué.

OBSERVATION XIV (Obs. personnelle). — Cheval ayant une plaie très anfractueuse de la cuisse, consécutive à la pénétration d'un timon de voiture brisé.

La lésion s'étend sur une longueur de 50 centimètres et une profondeur de 10 centimètres environ.

Du streptocoque ayant été isolé du pus qui s'écoule de cette plaie, celle-ci est bourrée quotidiennement avec des compresses imbibées d'antivirus streptococcique équin.

La guérison est obtenue après huit jours de traitement, alors que par les procédés habituels, elle aurait nécessité un minimum de un mois environ.

OBSERVATION XV (Obs. personnelle). — Chien de chasse de 3 ans présentant un phlegmon de la région des coussinets plantaires du membre antérieur droit.

L'affection a débuté un mois auparavant par un abcès de la face plantaire postérieure, avec immédiatement un empâtement du membre, une impotence fonctionnelle absolue et une température de 39°9.

Plusieurs interventions furent pratiquées sans résultats : débridements, curettages, applications d'antiseptiques ou d'escharrotiques divers.

Lorsque le malade nous est présenté, les symptômes initiaux persistent aussi accusés ; l'exploration à la sonde révèle une fistule remontant de 4 ou 5 centimètres le long des métacarpiens, laissant écouler un pus grisâtre, sanieux, mallié. Les prélèvements effectués révèlent du staphylocoque.

Après avoir détergé la lésion à l'eau bouillie, une mèche de gaze imbibée d'antivirus staphylococcique est enfoncée profondément dans le trajet fistuleux, laissée en place pendant 24 heures et renouvelée ensuite tous les deux jours.

Les symptômes s'améliorèrent rapidement ; dix jours après la première application d'antivirus, la plaie orificielle était cicatrisée et l'appui du membre était presque normal.

OBSERVATION XVI (Obs. personnelle). — Poulain de six mois porteur de plaies déchirées aux paturons postérieurs, occasionnées par des fils de fer barbelés.

Le malade nous est présenté six jours après l'accident, un œdème volumineux envahit les membres jusqu'à hauteur des jarrets.

Les lésions ont mauvais aspect, les tendons fléchisseurs sont à nu, un pus séreux de mauvaise nature, s'écoule en abondance. Aucune tendance à la cicatrisation ne semble se manifester.

Jusqu'alors, la seule intervention pratiquée a consisté en lavages à l'eau bouillie ordinaire.

L'examen bactériologique du pus nous ayant révélé du streptocoque associé à du staphylocoque, nous instituons un traitement par applications biquotidiennes de compresses imbibées d'antivirus mixte.

Dès le lendemain, une amélioration manifeste est constatée, qui va en s'accroissant rapidement par la suite, pour aboutir à la guérison complète vers le 11^e jour.

OBSERVATION XVII (Obs. personnelle). — Cheval de trait de cinq ans, en traitement pour une plaie pénétrante

de la nuque, causée par une blessure du harnachement.

La lésion localisée à l'emplacement de la tétière, présente un orifice cutané ulcéré avec une zone infiltrée de 4 à 5 centimètres de diamètre. A la sonde, on décèle un bas-fond de 3 à 4 centimètres, s'arrêtant sur le bord du ligament cervical supérieur.

Aucun traitement n'a encore été mis en jeu.

Le pus montre du staphylocoque.

Après curettage, de l'antivirus staphylococcique est appliqué sous forme de pansements humides, renouvelés d'abord toutes les 12, puis toutes les 24 heures.

En sept jours la cicatrisation complète a été obtenue.

OBSERVATION XVIII (M. Rambert). — Cheval présentant une grave blessure du boulet antérieur droit. Plaie de 7 centimètres sur 3 centimètres, intéressant l'articulation. Le liquide synovial s'écoule en permanence. La boiterie est très accusée.

Pendant trois jours, le traitement appliqué a consisté uniquement en pansements humides. La lésion s'est aggravée manifestement, la synovie est devenue purulente, le boulet est œdématié et sensible ; l'appui du membre est impossible.

L'examen du pus ayant révélé du staphylocoque et du streptocoque, la plaie est arrosée avec de l'antivirus mixte en même temps qu'à l'aide d'une seringue on en injecte dans tous les bas-fonds ; l'opération est renouvelée plusieurs fois par jour.

Cinq jours après la première application d'antivirus, une amélioration nette se manifeste, l'écoulement synovial est

moins abondant et à meilleure apparence, l'articulation n'est plus sensible, la boiterie a diminué d'une manière appréciable.

Après 10 jours de traitement, la plaie est fermée, le cheval commence à travailler pendant quelques heures par jour.

L'opinion du vétérinaire qui soigna le malade est que « sans l'antivirus, l'animal aurait certainement dû être « sacrifié ».

OBSERVATION XIX (M. Nicolas). — Cheval de 6 ans, présentant une large déchirure de l'épaule droite, consécutive à un accident de course. Un décollement profond a produit des bas-fonds qui s'enfoncent, l'un sous le sous-scapulaire. l'autre vers le poitrail. Le pus montre du staphylocoque. Toutes les 48 heures, des gazes imbibées d'antivirus staphylococcique sont introduites dans la plaie. Rapidement celle-ci se comble pour aboutir à la guérison.

OBSERVATION XX (M. Amichau). — Bœuf porteur d'une plaie étendue sur la côte gauche. Malgré tous les traitements institués, la lésion n'a aucune tendance à se cicatriser et s'étend progressivement en creusant une caverne sous la peau, dans la partie la plus déclive. L'examen du pus révèle du staphylocoque. Des pansements à l'antivirus staphylococcique sont appliqués sur la plaie qui se comble rapidement et guérit « comme par enchantement ».

OBSERVATION XXI (M. A. Barbier). — Cheval atteint d'un mal de garrot particulièrement grave, avec fistules sur les deux faces et la partie supérieure. Après débridement, la

plaie à mauvaise apparence, de couleur grise, un pus mal lié, fétide s'en échappe.

Le premier jour un curettage est pratiqué; la région est nettoyée à l'eau bouillie et un pansement à l'aide de gaze imbibée d'antivirus mixte est appliqué localement, en même temps qu'il est fait une injection intraveineuse de 40 centimètres cubes de ce même produit. Une réaction générale passagère assez accusée est relevée.

Le pansement local fut renouvelé dans les mêmes conditions tous les deux jours.

Après le cinquième pansement la plaie était devenue rose et était en bonne voie de guérison.

OBSERVATION XXII (M. J. L. Sabarros). — Cheval présentant un mal de garrot en traitement depuis quelques jours. Une fistule profonde persiste et du pus abondant continue à s'en écouler.

Trois fois par jour et tous les deux jours, des mèches de gaze imbibées d'antivirus mixte staphylo-streptococcique sont introduites dans le bas fond.

Au bout de 12 jours, le traitement est arrêté, la fistule s'est comblée sans que soit intervenue une autre médication.

OBSERVATION XXIII (M. J.-L. Sabarros). — Cheval à blessure grave de harnachement, à l'emplacement du collier.

Après l'ablation d'un cor de la grosseur d'un œuf de poule, de l'antivirus mixte staphylo-streptococcique est appliqué tous les deux jours sous forme de pansements locaux.

L'animal continue son travail comme à l'ordinaire.

Quinze jours après la première intervention, la plaie est complètement cicatrisée et aucun tissu cicatriciel exubérant ne subsiste.

OBSERVATION XXIV (M. J.-L. Sabarros).— Vache présentant une fracture ouverte de l'épine iliaque antérieure. La suppuration est abondante, surtout pendant la marche.

Après avoir enlevé les esquilles osseuses, l'ilium est ruginé sur sa surface fracturée. Plusieurs fois par jour des tamponnements sont pratiqués à l'antivirus staphylo-streptococcique. Au bout de 12 jours de traitement, la suppuration est tarie et la cicatrisation de la plaie presque terminée, sans qu'aucun autre traitement ne soit intervenu.

OBSERVATION XXV (M. Amichau). — Jument couronnée au genou gauche. Lésion étendue intéressant l'articulation qui laisse échapper du pus synovial à chaque flexion du membre.

La plaie est lavée avec de l'eau bouillie salée à 7 p. 1.000, après quoi chaque jour il est appliqué un pansement avec du coton imbibé d'antivirus mixte staphylo-streptococcique.

Au bout de 10 jours, l'écoulement synovial est tari, l'appui qui au début était difficile et douloureux se fait de mieux en mieux, la plaie est régulière sans bourgeonnement, seul persiste un peu d'engorgement de la région.

OBSERVATION XXVI (M. Amichau). — Pouliche de dix-huit mois, qui porte depuis plus d'un an une fistule au tiers inférieur et à droite de l'encolure. La lésion est consé-

cutive à un phlegmon que l'animal a eu dans cette région à l'âge de quatre mois environ.

Lorsque la malade baisse la tête, un flot de pus s'écoule de l'orifice fistulaire. La sonde introduite dans cette plaie s'enfonce de 15 à 20 centimètres dans la direction de l'entrée de la poitrine.

En raison de l'importance des délabrements que causerait une intervention chirurgicale, et devant l'impossibilité de pratiquer une contre-ouverture, il est fait tous les jours une injection d'antivirus mixte, staphylo-streptococcique, dans la fistule. Huit jours après l'intervention, la suppuration est tarie. Une amélioration sensible permet d'augurer une guérison prochaine.

OBSERVATION XXVII (M. Amichau). — Jument blessée au genou gauche par un corps pointu. La cavité synoviale perforée laisse écouler son contenu à l'extérieur. L'appui du membre est aboli.

Jusqu'alors le traitement utilisé a consisté uniquement en applications antiseptiques. Aucune amélioration ne s'est manifestée.

Après lavage à l'eau bouillie salée, il est fait des pansements à l'antivirus mixte staphylo-streptococcique. Deux jours après, la plaie ne suppure presque plus, l'appui est redevenu normal. L'animal s'achemine vers la guérison.

OBSERVATION XXVIII (Obs. personnelle). — Jeune cheval de deux ans, porteur d'une blessure pénétrante à la fesse droite, consécutive à un coup de fourche. La sonde introduite dans la plaie orificielle s'enfonce environ de 15 centi-

mètres dans les masses musculaires. L'animal nous est présenté aussitôt après l'accident. Des fragments de terre, et des corps étrangers divers souillent la lésion, qui est détergée à l'eau bouillie tiède. Puis une mèche imbibée d'antivirus mixte staphylo-streptococcique est placée à demeure dans le bas-fond et renouvelée deux fois par jour.

Dix jours après notre intervention, la fistule est comblée et aucune sécrétion ne s'en écoule, seule une plaie plate subsiste encore.

OBSERVATION XXIX (Obs. personnelle). — Chien de 3 ans ayant une plaie transversale de la cuisse, consécutive à un coup de faux. L'accident venait de se produire quand l'animal nous fut amené.

Après un nettoyage à l'eau bouillie, puis un lavage à l'antivirus mixte strepto-staphylococcique, il fut fait une suture entortillée totale sans drainage.

Aucune suppuration ne se produisit. Réunion par première intention.

Ces deux dernières observations nous ont paru spécialement intéressantes à signaler, elles montrent que par la vaccination préventive il est possible d'éviter dans certains cas, l'infection consécutive si fréquente chez nos blessés.

C. — Affections diverses.

OBSERVATION XXX (M. A. Potier). — Vache de six ans atteinte de vaginite croupale *post-partum*. Les symptômes

sont accusés, la vulve est œdématiée, les lèvres sont turgescentes, fortement tendues, et très sensibles. La muqueuse vaginale est tapissée entièrement de fausses membranes jaune grisâtre, qui baignent dans un liquide purulent d'odeur fétide.

La température est élevée : 40° ; l'état général est inquiétant. L'examen des prélèvements montre surtout du streptocoque associé à du staphylocoque.

On pratique des pansements et tamponnements intravaginaux à l'aide d'antivirus mixte.

Dès le lendemain, on note une amélioration sensible qui aboutit rapidement à la guérison.

OBSERVATION XXXI (Obs. personnelle). — Chien de garde de huit ans, présentant depuis une dizaine de jours une blépharite compliquée de conjonctivite catharrale des deux yeux. Divers traitements locaux ont été institués sans succès.

L'examen des sécrétions ayant montré d'abondantes colonies de staphylocoques, des lavages biquotidiens sont pratiqués avec de l'antivirus staphylococcique, qui en outre est appliqué en pansements permanents.

Dès le lendemain de notre première intervention une amélioration sensible se manifeste, qui va en s'accroissant par la suite. La guérison complète du malade est obtenue en cinq jours.

OBSERVATION XXXII (M. Ricaut). — Vache atteinte de mammite suppurée d'origine vraisemblablement aphteuse. Le 27 mars, l'état du malade est alarmant, la température

est élevée, l'amaigrissement est considérable, la station debout est presque impossible, l'appétit est complètement aboli. Du streptocoque ayant été décélé dans le pus à l'examen microscopique, une injection de 40 centimètres cubes d'antivirus streptococcique est faite dans la veine, aucun choc consécutif ne fut constaté.

Deux jours après l'intervention, la sécrétion mammaire est totalement changée ; de purulente et d'odeur putride, elle est devenue inodore et presque transparente. L'animal commence à s'alimenter ; tous les symptômes généraux se sont atténués, la température est normale.

Le 1^{er} avril, l'état général de la malade est devenu satisfaisant et sa guérison paraît assurée.

Cette amélioration rapide mérite d'être retenue car les mammites secondaires à la suite de fièvre aphteuse sont toujours d'une gravité exceptionnelle par la durée et les troubles généraux qu'elles produisent.

OBSERVATION XXXIII (Obs. personnelle). — Chien de deux ans, atteint d'impétigo généralisé à tout le dos. La partie de la peau malade est complètement glabre et présente par endroits des petites pustules groupées en îlots, dont certaines sont recouvertes d'une croûte jaunâtre. Divers traitements (topiques, cataplasmes, régime, médication interne) furent institués sans résultat.

Lorsque l'animal nous fut présenté, l'affection évoluait depuis un mois environ avec une tendance manifeste à l'extension.

L'examen microscopique du pus prélevé dans une pustule nous révéla la présence de streptocoques à l'état pur.

Après un décapage de la région malade, des applications de pommade à l'antivirus streptococcique furent faites quotidiennement. Dès le cinquième jour, une amélioration sensible fut constatée

Après quinze jours de traitement, toutes les pustules avaient disparu, l'aspect de la peau était normal, le poil commençait à repousser. Le sujet était considéré comme guéri.

CONCLUSIONS

De tous les faits réunis dans cette étude, se dégagent plusieurs conclusions :

I. — Du point de vue *théorique*.

1° Le pouvoir empêchant des antiviruses ne paraît pas devoir être rapporté à une modification de la réaction présentée par le milieu. Sur cinq antiviruses que nous avons plus particulièrement étudiés (streptococcique, staphylococcique, cholérique, typhique et colibacillaire) seul, l'antivirus streptococcique présentait une réaction acide, les quatre autres ayant une réaction franchement alcaline.

2° Ce pouvoir empêchant est complètement indépendant de la filtration des vieilles cultures sur bougie. Nous avons en effet constaté d'une part, que du bouillon ayant subi quatre filtrations successives sur bougie Chamberland L 3, permet à différents germes de proliférer comme dans du bouillon non filtré. Nous avons vu d'autre part, qu'en stérilisant par la chaleur les vieilles cultures ou en les centrifugeant pour éliminer les germes qu'elles contiennent, les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes que ceux que l'on observe avec les cultures filtrées. Le pouvoir empêchant est aussi accusé vis-

à-vis du microbe homologue, et uniquement à l'égard de ce germe.

3° L'action empêchante des antiviruses n'est nullement la conséquence de l'appauvrissement du milieu en principes nutritifs nécessaires aux microbes. Si dans un antivirus ensemencé avec le microbe correspondant, l'on ajoute du bouillon frais, la culture ne se développe pas ou se développe mal.

4° L'action empêchante est nettement spécifique et ne s'adresse qu'au microbe homologue, les autres germes se développent aussi abondamment dans un antivirus que dans du bouillon ordinaire.

II. — Du point de vue *pratique*.

L'antivirusthérapie mérite d'être appliquée sur une vaste échelle en pathologie vétérinaire.

1° *A titre préventif.*

La vaccination post ou pré-opératoire complète heureusement l'asepsie, qui n'est efficace que si elle est parfaite. A de rares exceptions près, cette condition est difficilement réalisable dans la pratique vétérinaire courante, ce qui explique la fréquence des accidents plus ou moins graves que nous relevons chez nos opérés. En inondant d'antivirus le champ opératoire, les mains de l'opérateur, et les moyens de suture, on pourra immuniser localement les organes lésés et empêcher le développement des germes venus soit du dehors, soit de l'organisme même.

2° *A titre curatif.*

Sur les tissus dévitalisés et déchiquetés, si propres

à la prolifération microbienne, l'antivirusthérapie remplace avantageusement l'antisepsie dont l'action reste souvent illusoire contre le microbe et est toujours défavorable aux tissus ; la vaccination locale, outre qu'elle lutte spécifiquement contre les germes en remplissant le rôle d'antiseptique biologique, renforce en même temps la résistance des cellules, exaltant ainsi les moyens naturels de défense de l'organisme.

3^o L'antivirusthérapie arrête rapidement l'évolution des phénomènes inflammatoires dus, en particulier, au streptocoque et au staphylocoque ; elle tarit les suppurations sans provoquer de réactions locale ou générale, qui puissent être considérées comme des contre-indications à son emploi. C'est ainsi que nous l'avons employée avec le plus grand succès au traitement d'un certain nombre d'affections à streptocoques ou à staphylocoques des animaux domestiques (cheval, vache, chien). Chez le cheval, dans la gourme et plus particulièrement dans ses complications chirurgicales, dans les plaies de mauvaise nature (maux de garrot, blessures profondes et anfractueuses, etc...) et dans quelques affections oculaires (conjonctivites, kératites, etc...). Chez la vache, au cours de mammites consécutives à la fièvre aphteuse. Chez le chien, dans des dermatoses dues aux staphylocoques ou aux streptocoques. Dans tous ces cas, la méthode d'immunisation locale nous a paru présenter un intérêt pratique de tout premier ordre.

III. Du point de vue *doctrinal*, nous admettons avec Besredka que dans la production de l'immunité consécutive à la vaccination locale, la recherche des anticorps ne doit en aucune façon guider l'expérimentateur. Ce sont les tissus sensibles qu'il faut mettre en état de résister à l'infection et d'assurer ainsi la défense de l'organisme.

Vu : le Président de la thèse

A. LEMIERRE

Vu : le Doyen,

H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- AITOFF. — Inoculation du charbon par la muqueuse conjonctivale. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, 1922, page 567.
- ALAVI-MOGHADAM. — Essais de vaccination contre le streptocoque gourmeux. *Thèse de doctorat vétérinaire*, Toulouse, 1928.
- ALDERSHOFF. — Recherches *in vitro* concernant la nature de l'antivirus de Besredka. *Nederl. Jydschr. V. Gén.*, t. LXXIII, 1929 et *Central. f. Bakt., I. Orig.*, t. CXII, 1929, page 273.
- ALISSOFF et MOROZKINE. — De la vaccination de la fièvre typhoïde par voie buccale. *C. R. Société de Biologie* t. XCVII, 1927, page 1217.
- ANGLADE. — Note concernant un essai de vaccination locale de l'intestin contre la dysenterie d'après le procédé de Besredka. *C. R. Société de Biologie*, t. XC, 1924, page 395.
- ARLOING et DUFOUR. — Vaccinations cutanée, transcutanée et sous-cutanée contre l'infection pyocyane du cobaye. Résultats comparatifs. *C. R. Société de Biologie*, t. XC, 1924, pages 477-478.
- BACHMAN, BELTRAMI et ROMAT (A.). — Voies d'infection pour le charbon expérimental. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, pages 1122-1123.
- BALTEANU et TUDORANU. — A propos de la note de Kepinov sur l'immunité non spécifique. *C. R. Société de Biologie*, t. XCII, 1925, page 119.
- BARG. — Zum parallelismus zwischen den wachstumhoemmenenden und den immunisierten Eigenschaften der filtrate nach Besredka. *Central. f. Bakt., I. Orig.*, t. CI, 1927, page 328.
- BASS (A.). — De la vaccination au moyen des pansements d'origine microbienne. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIV, 1923, page 287.

- Essais de vaccinothérapie par voie cutanée. *C. R. Société de biologie*, t. LXXXIX, 1923, page 9.
- BASS, BROUET et SOUPAULT. — Les pansements antimicrobiens dans la pratique humaine. *Presse médicale*, 16 janvier 1924, page 48.
- BESREDKA. — Infection et vaccination par voie trachéale. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, 1920, page 361.
- Vaccination par voie cutanée. Charbon : cuti-infection, cuti-vaccination, cuti-immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXV, 1921, page 421.
- Quelques considérations sur le mécanisme de l'immunité locale. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, page 1156.
- Etude sur l'immunité locale. Staphylocoque, cuti-vaccination et cuti-immunité. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXVIII, 1923, page 1273.
- Etude sur l'immunité locale. Le pansement antistaphylococcique. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, page 7.
- De l'immunité locale : cuti-vaccination et pansements spécifiques. *Presse médicale*, 12 juillet 1924, page 585.
- Pansements spécifiques. Etude sur l'immunité locale. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVIII, 1924, page 565.
- Immunisation locale. Pansements spécifiques. Paris, 1925, Masson et Cie, Edit.
- BESREDKA et DE TRÉVISE. — De la vaccination du cobaye contre le sang charbonneux. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, 1922, p. 563.
- BESREDKA et URBAIN. — Etude sur l'immunité locale. Le pansement antistreptococcique. *C. R. Société de Biologie*, t. XC, 1923, page 506.
- BOBROFF. — Essai de vaccination préventive des chevaux au moyen de l'antivirus gourmeux. *Vétérinaire Pratique (Russe)*, mars 1927, page 43.
- BOQUET. — Sur l'infection charbonneuse du cobaye par inoculation sous muqueuse de bactériidies. *C. R. Société de Biologie*, t. XC, 1924, pages 72-73.
- Rôle des traumatismes dans l'infection charbonneuse du cobaye par les voies digestives. *C. R. Académie des Sciences*, t. CLXXXVIII, 1924, page 260.
- BOFDET (J.). — Immunité. Article in *Traité de physiologie normale*

- et pathologique* publié sous la direction de M. Roger et Binet, 1927, Masson et Cie, Edit.
- BORDET (J.). — Traité de l'immunisation dans les maladies infectieuses, 1920, Masson et Cie, édit.
- BOUCHET (père et fils). — Abscess à distance compliquant la castration. *Bull. de l'Académie Vétérinaire de France*, 1928, page 340.
- Note sur l'emploi d'un antivirüs streptococcique dans la gourme. *Bull. de l'Académie Vétérinaire de France*, 1929, page 209.
- BOUSSIGUINE. — Traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse du cheval par le néo-salvarsan et l'antivirus. *Vétérinaire pratique (Russe)*, janvier 1929, page 37.
- BROCQ-ROUSSEU, FORGEOT et URBAIN. — Vaccination contre le streptocoque par la voie cutanée. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, page 219.
- BROCQ-ROUSSEU, URBAIN et BAROTTE. — Vaccination locale contre le streptocoque gourmeux. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIII, 1925, p. 1403.
- BRUMLIK. — Ueber die wirksamkeit des antivirüs Besredka in tierkörper. *Wiener Klin. Woch.*, 27 oct. 1927, page 1353.
- BRUYNOGHE et BRUSSAERT. — Vaccination contre le rouget du porc par la voie cutanée. *C. R. Société de Biologie*, t. XCII, 1925, page 216.
- CACAN. — Sur un certain nombre d'applications de la vaccination locale. *Thèse doct. méd.*, Lille, 1926.
- CANTACUZÈNE et PANAITESCU. — Voies cutanée et buccale dans la vaccination anti-typho-paratyphique. *C. R. Société de Biologie*, t. XCII, 1925, page 1138.
- CARRÈRE. — Observations de malades atteints de lésions oculaires traitées suivant le principe de la vaccinothérapie locale. *Bull. Soc. ophtalm.*, Paris, mars 1924 et *Soc. sciences médic. et Biol. de Montpellier*, 14 mars 1924.
- CERNOVSKY. — Význam a lecení záněta vemen, zverolekars kysh. *Rospraw*, t. II, 1928, nos 10 et 11.
- CHAILLOT (L.). — Le traitement par les antivirüs des affections à streptocoques et à staphylocoques des animaux. *Revue de Path. comparée et d'hygiène alimentaire*, 5-20 mai 1929, page 533.
- CHIKHANOFF. — Contribution à l'étude de la spécificité des an-

- tivirus. *C. R. Société de Biologie*, t. XCII, 1928, p. 281.
- CITRON (JULIUS). — *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, t. III, page 535, 1906.
- CLAVERIE. — Au sujet du charbon bactérien et de la vaccination par la voie intra-dermique en Guinée Française. *Bull. Soc. patho. exotique*, t. XIX, 1926, page 434.
- COMBIESCO. — Recherches sur le mécanisme de l'infection charbonneuse. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, pages 634-639.
- CORDIER. — Essais de cuti-vaccination contre la fièvre charbonneuse. Résultats comparatifs des différentes méthodes. *C. R. Soc de Biologie*, t. XCII, 1925, page 1309.
- COURMONT et RODET. — Produits solubles favorisant secrétés par le staphylocoque pyogène. *C. R. Société de Biologie*, t. III, 1891, page 192.
- COUVELAIRE, LÉVY-SOLAL et SIMARD. — Antisepsie utérine par un filtrat de cultures de streptocoques en bouillon dans l'infection puerpérale. *Bulletin de la Soc. d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, n° 4, 1924, page 232.
- CUICA et BALTEANU. — A propos de la note de A. Gratia et B. Rhodes. *C. R. Société de Biologie*, t. XCI, 1924, page 1228.
- DAUVOIS. — Innocuité de la vaccination intradermique en un temps contre la fièvre charbonneuse. *Rev. Gén. de Médéc. Vét.*, 15 février 1928, page 68.
- Sur la vaccination contre la fièvre charbonneuse et sa pratique en un seul temps. *Bull. de l'Académie Vét. de France*, 1928, t. I, page 371.
- DELATER. — De l'immunité locale à l'immunité générale : Tendances modernes à expliquer l'infection et l'immunité par un processus de réaction localisée : vaccination locale. *Presse médicale*, n° 1, 1924, page 4.
- DELPY. — L'infection charbonneuse et la vaccination intra-cutanée en un temps par les vaccins pastoriens en Guinée Française. *Bull. Société de Patho. Exotique*, 9 juin 1926, page 498.
- EKREM (IBRAHIM). — Vaccination intradermique anticharbonneuse et sous-cutanée. *Bull. Académie Vétérinaire de France*, t. I, oct. 1928, page 330.
- FRANS DE POTTER. — Recherches sur la vaccination antistaphy-

- lococquique. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, p. 828, 1923.
- GAY (F. P.). — On local and general immunity. *Journal of immunology*, t. VIII, 1923, pages 1-10.
- GERLACH et KRALICEK. — Ueber die anwendung von kulturfiltraten (antivirus nach Besredka) in der veterinärmedizin. *Deutsche tierärzt. woch.*, t. 21, 1927, p. 331.
- GIVAGO. — Immunité locale et vaccination locale d'après Besredka. *Travaux du X^e congrès de bactériologie*, t. I, 1927, page 193.
- GLOTOFF. — De l'immunisation contre le choléra par la voie buccale. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, page 368.
- GLOUKHOFF. — Du traitement de l'érysipèle au moyen des filtres streptococciques. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLI, 1927, page 189.
- GOLOVANOFF. — Sur la spécificité de l'antivirus cholérique. *C. R. Société de Biologie*, t. XCI, 1924, page 1319.
- GOURVITCH. — De l'emploi de l'antivirus Besredka dans le traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse du cheval. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIX, 1928, page 368.
- GOURVITCH et BLOCH. — Etiologie des angines du cheval et traitement par l'antivirus streptococcique. *C. R. Société de Biologie*, t. XCVI, 1927, page 663.
- GOUZARTCHIK-GLARNER. — Etude in-vitro des antivirus. *C. R. Société de Biologie*, t. CII, 1929, p. 911.
- GRATIA. — Phagocytose et immunité locale. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, pages 826-827.
- GRATIA et BERNICE RHODES. — Production d'anticorps bactériolytiques et hémolytiques par la voie cutanée. *C. R. Société de Biologie*, t. XCI, 1924, page 797.
- GRINEFF et TCHOUIKO. — Contribution à l'étude des antivirus. *Wachebnoïé Dielo*, 1^{er} janvier 1928, page 1873.
- GRYSEZ et GERNEZ. — Production d'hémolysines par injections intradermiques de globules rouges. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIII, 1923, page 555.
- HRUSKA (K.). — Infektion, wazkzination und immunitoet beim sogenannten innerlichen milzbrand. *Centralbl. für bakter., I, origin*, t. CII, page 174.
- HUCHARD. — Pyodermite rebelle rapidement guérie par des pansements spécifiques d'après la méthode de Besredka. *Bull. Soc. Path. Exotique*, t. XX, 1927, page 546.

- ILITCH et DURAN REYNALD. — De l'antivirus staphylococcique et de divers modes de sa préparation. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIV, 1926, page 1176.
- HATSUNUMA et SUMI. — Immunité locale et cellules reticulo-endothéliales. *C. R. Société de Biologie*, t. XCI, 1924, page 1401.
- KEPINOV. — Etude sur l'immunité non spécifique. Action immunisante des filtrats bactériens non spécifiques, sur l'infection cholérique. *C. R. Société de Biologie*, t. XCI, 1924, page 244.
- KISSINE et BASILEVSKAIA. — Du mécanisme de l'immunité de l'œil, spécificité des antivirus et leurs modes d'action. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIX, 1928, page 1287.
- KLUKHINE. — De l'immunité locale et de son mécanisme. *C. R. Société de Biologie*, t. XCVI, 1927, page 35.
- KLUKHINE et WYGODTCHIKOFF. — La technique de la vaccination per os. *Journ. de Biol. et médecine expérimentale (Russe)*, t. I, 1926, page 4.
- KOSMODEMIANSKY et PANINA. — Essai d'immunisation locale dans l'infection staphylococcique. *Journal de microbiologie*, t. I, 1925, page 109.
- LATIL. — Essai thérapeutique des pyodermites récidivantes du nourrisson par le filtrat Besredka. *Thèse doct. med.*, Montpellier 1926.
- LAVAL (Pierre). — Contribution à l'étude des antivirus *in-vitro*. *C. R. Société de Biologie*, t. XCVIII, 1928, page 7.
- LEE HAZEN. — *Journ. of Immunol.*, t. XIII, mars 1927, page 171.
- LEHNDORF et BRUMLIK. — Studien über das antivirus. *Wiener Klin. woch.*, 14 avril 1927, page 483.
- LE LORIER. — Le traitement des abcès du sein sans incision par la ponction et les pansements suivant la méthode de Besredka. *Gynécol.*, t. XXVII, 1928, page 41.
- LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. — L'immunité dans les ectodermoses neurotropes. *C. R. Académie des sciences*, t. CLXXIII, 1921, page 794.
- LEVADITI et NICOLAU. — Etude sur la vaccine. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVII, 1923, pages 1 à 106.
- LÉVY-SOLAL, SIMARD et LELOUP. — Traitement de l'infection puerpérale par un filtrat de culture de streptocoques en bouillon. *C. R. Société de Biologie*, t. XC, 1924, p. 483.
- LOUROS et GOESSLER. — *Centralbl. f. Bakter., I, Origin*, t. CIV, 1927, page 356.

- MARMASSE. — De l'emploi des bouillons-vaccins filtrés dans le traitement des pleurésies purulentes. *Mém. de la Société Nationale de chirurgie*, 25 juin 1924.
- MARMOREK. — Le streptococque et le sérum antistreptococcique. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, 1895, page 593: ●
- MELLO. — L'intra-dermo vaccinazione ad intervento unica nello profilassi del carbonchio ematies. *Annali della stazione sperimentale*, 1927, pages 1-25.
- METALNIKOFF. — Phagocytose et réactions des cellules dans l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVIII, 1924, page 787.
- METALNIKOFF et TOUMANOFF. — La phagocytose et les réactions des cellules dans l'immunité locale. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXI, 1925, page 22.
- MILLER et BELONOVSKY. — Immunisation locale contre la scarlatine. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLII, 1928, page 206.
- MONDON (E.). — Essais de vaccinothérapie locale. *Thèse Doctorat Vétérinaire*, Lyon, 1929.
- MONOD et VELU. — L'intradermovaccination en un temps contre le charbon bactérien et ses avantages. *C. R. Société de Biologie*, t. XCII, 1925, page 251.
- MUTERMILCH et LAVEDAN. — Traitement des infections streptococciques secondaires des cancers et principalement des cancers du col utérin par les auto-vaccins locaux. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIX, 1923, page 291.
- NAHOHIKO JISUKA. — Essai d'immunisation locale des poumons vis-à-vis des bacilles tuberculeux. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIV, 1926, page 1070.
- NEVODOFF (A.). — De la cuti-vaccination et de la cuti-immunité dans le charbon. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIX, novembre 1925, page 188.
- De la vaccination anticharbonneuse en masse, d'après le procédé de Besredka par la voie intra-cutanée. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIV, 1926, page 170.
- NICOLAEWA. — Essai d'application des vaccins d'après Besredka, dans les cas d'inflammations locales aiguës et chroniques. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XL, 1926, page 869.
- NICOLAS. — Prévention et traitement des infections oculaires des animaux de l'armée du Levant par les bouillons-vaccins de staphylocoques et streptocoques associés. *Annales*

- de l'Institut Pasteur, 1926, page 1075 et *Bulletin de la Société Centrale de Méd. vétérinaire*, 1926, page 354.
- PLOTZ (Harry). — Rôle de la peau dans l'infection et l'immunité charbonneuses. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVIII, 1924, page 169.
- POPOFF (L.). — Préparation des antiviruses d'après Besredka, leur application en médecine vétérinaire au cours des diverses suppurations. *Le vétérinaire pratique* (russe), octobre 1928, page 39.
- RAVINA. — Thérapeutique de l'infection puerpérale par les pansements intra-utérins au filtrat des cultures de streptocoques. *Thèse de Doct. Méd.*, Paris, 1926.
- RENAUX (E.). — Le problème de l'immunité locale. *Bruxelles médical*, 2 septembre 1928, page 1433.
- RIVALIER. — Recherches expérimentales sur l'infection et l'immunisation par la voie cutanée. *Thèse de Doct. Méd.*, Paris, 1924.
- ROBIN. — Les médications nouvelles. *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 octobre 1928, page 672.
- ROCCIA. — Ricerche italiane sui filtrati alla Besredka. *Giorn. di Batteriol.*, t. II, 1927, page 817.
- ROSSI. — De l'immunité locale par l'antivirus streptococcique incorporé à la lanoline dans la streptococcie expérimentale du cobaye. *C. R. Société de Biologie*, t. XCV, 1926, page 943.
- ROVIDA et SCHWARTZ. — Ricerche sperimentale sulla infezione carbonchiosa. *Le sperimentale*, t. XXXI, 1927.
- RUTKOWSKI. — Antivirus staphylococcique et streptococcique. Immunisation locale des articulations. *C. R. Société de Biologie*, t. XCVI, 1927, page 319.
- SADOWSKY. — De la vaccinothérapie des infections à staphylocoques et à streptocoques du cheval au moyen des bouillons vaccins de Besredka. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, page 697.
- Nouvelles observations sur l'emploi de l'antivirus streptococcique dans l'anasarque du cheval. *C. R. Société de Biologie*, t. XCVII, 1927, page 1452.
- SCHLOSSMANN. — Du traitement des maladies infectieuses par l'antivirus Besredka. *Publication de l'Institut de Sérothérapie de l'Université de Dorpat*, 1928.

- SCHWEINBURG. — Versuche sur erkloerung des antivirüs. Wirkung. *Wiener Klin. Woch.*, 12 janvier 1928, page 49.
- SOLOVIEFF (M.). — De l'immunisation du cobaye par le procédé de Besredka au moyen du vaccin anticharbonneux de Cienkovský. *Veterinarnoie Delo* (russe), n° 10, 1926.
- De la cuti-immunisation du cobaye contre le charbon par le procédé de Besredka au moyen des vaccins Cienkovsky. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLII, 1928, page 300.
- SPASSKY. — Etudes expérimentales de l'action de l'antivirus dans l'œil. *Journal d'ophtalmologie russe*, t. VI, 1927, page 880.
- *Giorn. di Batteriol. e Immunol.*, t. III, 1928, page 81.
- STOICESCO (G.). — Sur la vaccination anticharbonneuse par voie intradermique. *C. R. Société de Biologie*, t. XCV, 1926, page 1579.
- SVETKOFF et VELLER. — De l'antivirus gourmeux et de son application dans le traitement des chevaux atteints de gourme. *C. R. Société de Biologie*, t. XCIV, 1926, page 1191 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, page 813.
- URBAIN. — Essais de vaccination du lapin contre le staphylocoque par la voie cutanée et la voie digestive. *C. R. Société de Biologie*, t. XCI, 1924, page 341.
- Le rôle de la peau dans l'infection et l'immunité, in *Etudes sur la chimie physiologique de la peau*. Paris, 1928, A. Legrand, édit.
- Le traitement par les antivirus des affections à staphylocoques et à streptocoques de l'homme et des animaux. *Maroc médical*, 1928, page 56.
- VALLÉE. — Sur l'inoculation intracutanée de la bactériémie charbonneuse. *Bull. Société Centr. Vét.*, 30 juillet 1923, pages 285-288.
- VAN DE VELDE (H.). — Contribution à l'immunisation des lapins contre le staphylocoque et le streptocoque pyogènes. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. X, 1896, page 580.
- VELU. — Vaccination contre le charbon en un temps. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLI, 1927, page 615 et *Revue vétérinaire militaire*, t. IX, 1925, p. 138.
- VELU et BIGOT. — Vaccination du cheval contre le charbon bac-

téridien par intradermovaccination en un temps. *Bull. Société Centr. Vét.*, t. LXXVIII, 1925, page 40.

WEINDRAK et TSIVTCHINSKY. — *Travaux du X^e Congrès de bactériologie (Russe)*, 1927, page 200.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	7
INTRODUCTION.....	9

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE THÉORIQUE

CHAPITRE PREMIER. — L'immunisation locale.....	15
CHAPITRE II. — Rôle de la peau dans l'infection et dans l'immunité charbonneuses.....	22
CHAPITRE III. — Vaccination antistaphylococcique.....	29
CHAPITRE IV. — Vaccination antistreptococcique.....	37
CHAPITRE V. -- Mécanisme et genèse de l'immunité locale cutanée.....	42

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE VI. — Indications et technique de la vaccination locale.....	67
CHAPITRE VII. — L'antivirusthérapie appliquée aux affections à streptocoques et à staphylocoques des animaux domestiques.....	71
CONCLUSIONS.....	101
BIBLIOGRAPHIE	105

